

München 1960

Eingriffe in das Endokrinium
als Behandlungsversuch des Carcinoms
(Kritische Sichtung der Weltliteratur
von 1948 - 1958)

von

HILDEGARD HOFMANN

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. R. Zenker

Eingriffe in das Endokrinium als Behandlungsversuch des
Carcinoms
(Kritische Sichtung der Weltliteratur von 1948 - 1958)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Hildegard Hofmann

aus

München

München 1960



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München:

Referent: Prof. Dr. R. Zenker

Dekan: Prof. Dr. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 26.7.1960

Herrn Oberarzt Dr. S. von Nida darf ich für die Überlassung
des Themas sowie für seine Unterstützung bei der Ausarbeitung
der Dissertation herzlich danken.

INHALTSANGABE!

EINLEITUNG

MAMMACARCINOM

Ovarectomie und Testosteronzufuhr

Indikationsgebiete

I Rezidivprophylaxe

II Palliativbehandlung

Östrogenzufuhr

Wirkungsweise

Nebenwirkungen

Dosierung

Erfolge der Eingriffe im das Endokrinium

PROSTATACARCINOM

Kastration und Östrogenzufuhr

Wirkungsweise

Medikation

Dosierung

Nebenwirkungen

Erfolge

Adrenalectomie und Hypophysectomie

Cortison- und ACTHzufuhr

WEIBLICHES GENITALCARCINOM

Wirkungsweise

Erfolge

Dosierung

NEBENNIERENRINDENSTEROIDE und ACTH in der BEHANDLUNG des CARCINOMS

Wirkung

Palliativbehandlung

Substitution

Ausschaltung der Nebennierenrinde

Medikation

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

EINGRIFFE IN DAS ENDOKRINIUM ALS BEHANDLUNGSVERSUCH DES CARCINOMS.

(kritische Sichtung der Weltliteratur von 1948-58).

Die Carcinomerkrankung ist seit Bestehen der ars mediei eines ihrer Hauptprobleme, welche bis heute trotz intensiver Forschungsarbeit von Generationen von Wissenschaftlern letzten Endes als nicht befriedigend betrachtet werden muss. Es ist auf Grund zahlreicher Arbeiten und Publikationen die feingewebliche Struktur der malignen Tumoren, besonders die der Carcinome geklärt - man kennt die Wachstumstendenz, die Art der Metastasierung der einzelnen Carcinome, ihre Besonderheiten und viele Details ihrer Biochemie, doch über die Ätiologie des Carcinoms beim Menschen herrscht trotz vieler Hypothesen bis heute Unklarheit.

Eines der medizinisch und auch volkswirtschaftlich aktuellsten Probleme ist die Früherkennung und Behandlung der Carcinome. Es ist schwierig ein so umfassendes Gebiet, über welches soviel geschrieben wurde, in einer relativ kurzen Arbeit zu behandeln und so haben wir aus dem ganzen Komplex ein vielleicht nicht unwichtiges Kapitel, nämlich das der Therapie herausgenommen.

An sich ist der Begriff Carcinom sehr umfassend, denn die malignen Geschwülste der epithelialen bzw. ekto-dermalen Reihe zeigen sowohl histologisch und makroskopisch, als auch klinisch, je nach ihrem Sitz und ihrer Reife, äusserst differente Bilder, wie auch die Behandlungsmöglichkeiten und Aussichten stark variieren.

Wie bei allen Erkrankungen wäre die therapeutische

Ideallösung beim Carcinom die konservative, mit einer restitutio ad integrum, aber diese gibt es bis heute nicht. Die eine Heilung versprechenden Möglichkeiten, die uns heute zur Verfügung stehen, sind, nachdem die diversen Versuche mit Cytostaticis und anderen Agentien bisher keine überzeugenden Resultate geliefert haben, im Prinzip auf folgende Methoden beschränkt und zwar:

1. die chirurgische,
2. Irradiation,
3. die Kombination beider.

Es versteht sich von selbst, dass die chirurgische Therapie in einer Radikaloperation bestehen muss, falls das möglich ist, und das Ziel einer Irradiation eine vollständige Zerstörung des neoplastischen Gewebes sein soll, braucht hier nicht weiter behandelt werden.

Leider sieht man nun aber immer wieder eine erschreckende Anzahl von Carcinompatienten, bei denen, auf Grund des weitfortgeschrittenen Stadiums ihrer Erkrankung oder aus anderen Gründen, die Radikaloperation nicht mehr durchgeführt werden kann, und auch die Irradiation aus dem einen oder dem anderen Grunde frustriert oder kontraindiziert ist. Es sind die sogenannten "hoffnungslosen Fälle".

Die Behandlung dieser Patienten ist eine äusserst wichtige und, wenn auch meistens aussichtslose, doch dankbare Aufgabe für den Arzt. Es handelt sich bei der Behandlung dieser bedauernswerten Menschen darum, ihnen den letzten Abschnitt ihres Lebens erträglich und nach Möglichkeit schmerzfrei zu gestalten.

Es soll in der folgenden Arbeit eine Zusammenstellung der therapeutischen Möglichkeiten gegeben werden, die

sich durch Eingriffe in das endokrine System des Carcinompatienten ergeben. Diese Eingriffe können nun durch folgende Wege erreicht werden :

1. Ausschaltung vorhandener endokriner Organe,
2. Zufuhr von Ausscheidungen endokriner Organe oder pharmakologisch und biologisch gleichwirksamer Substanzen, der synthetischen Ersatzproduktion der Hormone,
3. Kombination beider Methoden.

Zur erfolgsversprechenden Hormontherapie sind nun, trotzdem Versuche mit nahezu allen Hormonen bei den verschiedensten Malignomen und malignen Systemerkrankungen (Leucämien etc.) angestellt worden sind, leider nur eine beschränkte Anzahl von Carcinomen geeignet. J.T.NATHANSON (1) und mit ihm die überwiegende Mehrzahl der Autoren hält die hormonelle Beeinflussung im Wesentlichen nur beim Brustkrebs der Frau und beim Prostatacarcinom für einigermaßen erfolgsversprechend, weist aber andeutungsweise auch auf Behandlungsmöglichkeiten von Uterus- und Ovarialeareinomen mit androgenen von Blasencarcinomen beim Manne mit östrogenen Substanzen hin. HUBER und BESSERER (2) teilen die weiblichen Genitalcarcinome in sog. Reizkrebse (Vulva, Vagina, Portio) und Systemkrebse (Corpus, Tube, Ovar) ein. Letzterer Gruppe sind das Prostatacarcinom beim Manne und der Brustkrebs bei der Frau artverwandt. Diese Systemkrebse vor allem sind es, bei denen mit der hormonellen Beeinflussung möglicherweise etwas zu erreichen sein wird, stehen doch die betreffenden Organe physiologischerweise unter hormoneller Stimulation.

Sowohl bei dieser Gruppe von Krebsen, als auch bei allen anderen Formen, wurde besonders neuerdings die hormonelle palliativbehandlung des Carcinoms " als Letztes " an sich mit relativ guten Erfolgen angegeben, doch gibt man sich bezüglich der Wirkung auf das Krebsgeschehen keinen Illusionen hin und versucht nur die allgemein günstige Beeinflussung

des Organismus auszunützen und erreicht dies auch vielfach (H.W. VASTERLING (3)).

MAMMA - CARCINOM.

Das Carcinom der weiblichen Brustdrüse macht 21,7 % aller Carcinome bei Frauen aus und steht an erster Stelle der Todesursachen bei weiblichen Patienten der Altersgruppe von 40 - 60 Jahren (E.F. LEWISON, F.A. TRIMBLE und S. GANELIN (4)). Nach der üblichen Stadieneinteilung und Indikationsstellung erscheinen nur eine begrenzte Gruppe von Patientinnen der chirurgischen Therapie (STEINTHAL I u. II) geeignet. Diese Therapie kann nach allgemeiner Auffassung nur in einer radikalen ablatio mammae mit Entfernung der regionären Lymphknoten bestehen mit oder ohne Roentgenzusatzbestrahlung. Es bleibt noch eine erschreckende Anzahl von Fällen die als inoperabel betrachtet werden muß (STEINTHAL III). Die Behandlung dieser inoperablen Krebse war seit jeher ein Problem und bestand bis vor nicht allzu langer Zeit einzig in der Verabreichung sich immer steigender Alkaloidgaben. 1896 berichtete BEATON (5) über gute palliative Erfolge nach der Verabreichung von Thyreoidea- Gesamtextrakt - und noch früher SCHINZINGER 1889 (6) über günstige Wirkungen nach Ausschaltung beider Keimdrüsen beim inoperablen Mamma-Carcinom. Diesen Maßnahmen wurde lange Zeit keine besondere Bedeutung beigemessen. Einen bedeutenden Schritt in der Therapie brachten erst die experimentellen Untersuchungen von LACASSAGNE (7), der mit Östrogenen bei ovariectomierten Mäusen Brustdrüsencarcinome erzeugen konnte, womit ein Zusammenhang Ovar-Brustdrüse gegeben erschien. Kann man auch die Ergebnisse der Tierexperimente nicht unbedingt auf den Menschen übertragen, so waren

doch damit der Forschung neue Wege gewiesen und die carcinogene Wirkung der Östrogene stand zur Diskussion. Wenn die carcinogene Wirkung der Östrogene nach den Ergebnissen der Experimente auch nicht als erwiesen angesehen werden kann, so sind doch die "bedingt carcinogenen Wirkungen der Östrogene", wie sie von BUTENANDT (8) angenommen werden, d.h. die Krebsauslösung beim Zusammentreffen verschiedener Faktoren und die Beziehung Östrogen - Mamma heute fast allgemein anerkannte Tatsachen. Klinisch entspricht diesem Zusammenhang die oft beobachtete Tatsache des schnelleren Wachstums eines Mamma-Carcinoms, bei gleichzeitig bestehender Gravidität (H. MEYER - LAACK (9) u.v.a.), doch muss bedacht werden, dass während einer Schwangerschaft nicht nur die Östrogene vermehrt produziert werden, sondern der ganze Hormonhaushalt umgestellt ist. Aus der Altersverteilung des Mamma-Carcinoms wurden auch vielfach Schlüsse auf die Östrogenabhängigkeit der weiblichen Brustdrüsenkreise gezogen und die unterschiedliche Bösartigkeit der Erkrankung in den einzelnen Altersgruppen damit in Zusammenhang gebracht. ENDLER (10) fand eine wesentlich höhere Sterblichkeit bei Patientinnen zwischen 20 und 30 Jahren (86 %), zu ähnlichen Resultaten kamen R. BAUER (11) und W. SCHÜTZ (12). Andere Autoren wie G.L. FOSS (13), der das Maximum der Sterblichkeit bei Patientinnen über 60 Jahren fand und F. ROTH (14) zwischen 40 und 60 Jahren kamen zu widersprechenden Ansichten. (siehe auch v. NIDA (15)). Die von HALBERSTÄDTER und HOCHMANN (14) angegebene Zweigipfeligkeit der Carcinomverteilung, wobei der zweite Gipfel durch Östrogenproduktion aus der Nebennierenrinde bedingt sein soll, da das Ovar seine Funktion bereits eingestellt hat, wurde nicht allgemein bestätigt, sodass auch in diesem Punkt keine einheitliche Meinung vorherrscht. Die aus diesen Tatsachen gezogene Schlussfolgerungen, dass nämlich das Mamma-Carcinom und seine Metastasen durch Östrogene im negativen Sinne beeinflusst werden (H.W. VASTERLING (3)) bestimmen im Wesentlichen die

Therapie. Nicht übersehen werden darf aber die klinische Erfahrung, dass sicher nicht alle weiblichen Brustkrebsen östrogenabhängig bzw. überhaupt hormonell beeinflussbar sind und sich die hormonelle Behandlung nur bei den sogenannten "estrogen - dependent" also hormonell beeinflussbaren Krebsen günstig auswirken kann.

Therapeutisch brachte die angenommene und vielfach auch erwiesene Östrogenabhängigkeit der Mamma-Carcinome zunächst zwei wesentliche Neurungen. Es waren dies die 1938 von LOESER (16) eingeführte Androgenbehandlung und die wieder aufgenommene doppelseitige Ovariectomie. Es stellte sich bald heraus, dass mit diesen Formen der Therapie nur temporäre Remissionen erzielt werden konnten und die später eingeführte doppelseitige Adrenalectomie, Hypophysectomie, sowie die Cortison - und ACTH - Verabreichung hielt Einzug in die Therapie des Mamma -, sowie des später zu besprechenden Prostata-Carcinoms.

Ovariectomie und Testosteronzufuhr :

Das Ziel der Ovariectomie bzw. der Testosteronzufuhr, soll im Prinzip das Gleiche, nämlich die Ausschaltung des Follikelhormones bewirken (W.DRIESEN (17)), nur der Mechanismus ist verschieden. Während bei der Ausschaltung der Ovarien die Hauptbildungsstätten der Östrogene radikal entfernt werden - wenn man von der geringen Produktion der nicht hypertrophen Nebennierenrinde absieht - , werden bei der Androgenzufuhr die Ovarien über den Weg der Hypophyse lahmgelegt. Es handelt sich also einmal um einen Eingriff am Organ selbst, das andere Mal aber um eine indirekte Beeinflussung desselben.

Nach der allgemein vertretbaren Auffassung besteht

zwischen den einzelnen inkretorischen Drüsen ein wechselseitiger Zusammenhang. Das übergeordnete Zentrum dieses Systems ist die Hypophyse (Vorderlappen), die ihrerseits wieder vom Zwischenhirn (Hypothalamus) beeinflusst wird. Ein Wegfall des Follikelhormons bedingt also zwangsläufig eine vermehrte Ausschüttung der Hypophysenvorderlappenhormone (gonadotropine und damit auch corticotropine), wodurch es früher oder später zu einer Nebennierenhypertrophie kommt, womit die Östrogenproduktion nach Kastration erklärt wird. (HOHLWEG (17) BAYER (18)) Die Zufuhr von Androgenen hemmt die Hypophysenvorderlappenfunktion, damit auch die Gonadotropin-Ausschüttung, wodurch die Stimulation der Ovarien unterbleibt und diese ihre Östrogenproduktion einstellen, wobei festzuhalten ist, dass diese Gonadotropine nicht geschlechts-spezifisch sind und eine Wechselbeziehung sowohl mit Androgenen, als auch mit Östrogenen besteht. So wären auch die Erfolge mit gleichgeschlechtlichen Hormonen zu erklären. Man kann in diesem Falle von hormoneller Kastration sprechen, die auch beim Mann mit kontrasexuellen Hormonen nach dem gleichen Prinzip durchgeführt werden kann und auch therapeutische Anwendung findet (J.T. NATHANSON (1)).

Führt man entsprechende Dosen Androgene zu, so wird die Aktivität des Hypophysenvorderlappens gehemmt und mit der verminderten Ausschüttung der Gonadotropine kommt es auch zu einer verminderten Stimulation der Nebenniere (A.K. SCHMAUSS (19)). Nach einer gewissen Zeit tritt eine Gewöhnung ein, was sich klinisch im Nachlassen der Wirkung zeigt (HOHLWEG (17)). Von zu kleinen Dosen wird gewarnt, da sie als Reizdosen zu einer Stimulation des Hypophysenvorderlappens führen können (SCHMIDT - ÜBERREITER (10)).

Über die Indikation und Formen der Hormontherapie des Mammacarcinoms sind viele Arbeiten erschienen und die

Ansichten sind oft sich widersprechende. Man kann der Übersichtlichkeit halber verschiedene Indikationsgebiete unterscheiden.

Indikationsgebiete.

- I. a Rezidivprophylaxe radikal operierter Mammacarcinome durch Ovariectomie oder Androgenezufuhr,
b präoperative Androgenverabreichung,
- II. a Ovariectomie oder Androgenvorbereitung als Versuch inoperable Carcinome doch noch operabel zu machen,
b Palliativbehandlung sicher inoperabler oder metastasierender Formen.

1. Rezidivprophylaxe :

a Welche Form der Behandlung gewählt wird, hängt unter anderem auch wesentlich vom Alter der Patientin ab, sodass die Ovariectomie aus prophylactischen Gründen im Allgemeinen für noch menstruierende Frauen reserviert bleibt (SCHMIDT ÜBERREITER (10), W. SCHÜTZ (12), BEATON (19), MADDOW (13) u.v.a.). Die postoperative Rezidivprophylaxe kann durch verschiedene Wege erreicht werden :

1. Ovariectomie bzw. Roentgenkastration,
2. Androgenezufuhr postoperativ.

Im Allgemeinen stehen die Anhänger der Ovariectomie auf dem Standpunkt, dass die Ovariectomie der Roentgenkastration vorzuziehen ist (K.H.BAUER (20) L.SCHÖNBAUER u. SCHMIDT-ÜBERREITER (21)). Die Gründe für diese Bevorzugung liegen vor allem darin, dass in den Ovarien nicht zu selten klinisch nicht erkannte Metastasen gefunden werden, (K.H. BAUER 20 % (20) , L.SCHÖNBAUER (21) u.a.) deren Beeinflussung durch die Roentgenkastrationsstrahlendosis nicht gewährleistet erscheint. Während auf der einen Seite viele Anderen durch ihre klinischen Erfolge ermutigt die Ovariectomie

als prophylactische Maßnahme gegen ein evtl. Rezidiv bezeichnen, kamen andere zu gegenteiliger Ansicht. So schreibt A.K. SCHMAUSS im Zentralblatt Chir. 89 (32) 1755-8 / 56 wörtlich : "Aus vielen grossen Übersichtsreferaten geht hervor, dass die Resultate der Operation durch zusätzliche Kastration nicht verbessert worden sind. - Ebenso wie A.MAYER, NATHANSON, BROMEIS und viele andere Chirurgen stehen wir auf dem Standpunkt, dass heute die prophylaktische Kastration bei jugendlichen Carcinom- Trägern nicht mehr gefordert werden kann. " A.K.SCHMAUSS (19) lehnt die prophylaktische Roentgenkastration mit dem Hinweis ab, dass eine besondere Erhöhung der 5 - Jahresheilung nicht gegeben sei, und eine Ovariectomie durch Verschiebung des Gleichgewichtes Hypophysenvorderlappen und Peripherie zu einer Nebennierenhypertrophie mit Ostrogenausscheidung und entsprechend nachteiligen Folgen führe. Er empfiehlt dagegen eine temporäre Blockade der Hypophyse durch Androgene. Aus gleichen Überlegungen sind andere Autoren (J.T.NATHANSON (17)) wieder von der Ovariectomie abgekommen und empfehlen eine reine Blockade der Hypophyse (Vorderlappen).

b Eine der wenigen, die Testosteron kombiniert mit Roentgenbestrahlung als Operationsvorbereitung angibt, ist SCHMIDT - UBERREITER (10), die sich davon eine Devitalisierung der bei der Operation angeschwemmten Tumorzellen verspricht. B.J.KENNEDY u.M. (22) dagegen referiert über 27 Fälle von hauptsächlich mit Ostrogenen (1 Fall Testosteron, 2 Fälle kombiniert) vorbehandelten inoperablen Fällen und warnt ausdrücklich vor den katastrophalen Folgen einer Roentgenvorbestrahlung. Er rät ausschliesslich zur hormonellen Prophylaxe, da seiner Meinung nach bei der Operation die bindegewebige Barriere um den Tumor niedergedrückt werde. HAAGENSEN u.STOUT (22) geben an, dass man sich nach dieser Vorbehandlung 10 Monate lang der möglichen Operation beraubt und dadurch die Fälle absolut desperat macht. KENNEDY weist weiter auf die Tatsache hin, dass durch Hormonzufuhr alle Veränderungen, auch sekundärer Natur, beein-

flußt werden, was durch Irradiation nie zu erreichen wäre.

Von einem gewissen Interesse ist auch eine der neueren Arbeiten von A.A.LOESER (16), dem eigentlichen Inaugurator der gekreuzten Hormontherapie, der im Wesentlichen die seinerzeit von BEATON (23) angegebene Therapie wieder einführte. LOESER leitete aus der Beobachtung, dass partiell thyreoidectomierte Patienten und solche mit einer Hypothyreose wesentlich mehr zur Erkrankung an malignen Tumoren neigen, als Patienten mit einer Hyperthyreose, seine therapeutischen Konsequenzen ab. Ähnliche Beobachtungen machten auch bei DARGENT u. LAVIGNE (16).

Eine weitere LOESER'S Hypothese unterstützende Tatsache ist seine Beobachtung, dass bei mehreren Patienten, die wegen eines carcinoma mammae operiert und später aus irgendwelchen Gründen (nicht Carcinom) einer partiellen Thyreoidectomie zugeführt wurden, eine rapide Verschlechterung des Carcinomgeschehens einsetzte, Metastasen auftraten und die Patienten schnell ad exitum kamen. Der Autor führt diese Verschlechterung auf einen Thyroxinmangel zurück und vertritt auch die Meinung, dass die bekannt günstigen Effekte, die durch die Operation bzw. Roentgenkastration sowie durch doppelseitige Adrenalectomie erzielt werden, durch eine über die gesteigerte Funktion des Hypophysenvorderlappens zustande kommende erhöhte Ausscheidung des thyreotropen Hormons und zwangsläufig vermehrte Thyroxinausscheidung zu erklären sind. LOESER fand den Lipoidspiegel im Blute Carcinomkranker erheblich erhöht und den Histamingehalt der Haut stark vermindert und leitet aus diesen Tatsachen eine erhöhte Anfälligkeit zum Carcinom bzw. zur Preeclerose ab. In seiner Arbeit wird über eine sehr kleine Anzahl von 18 Fällen berichtet, worauf der Verfasser auch ausdrücklich hinweist. Es handelt sich um wegen Mamma- oder Uteruscarcinom radikal operierten Patienten, die postoperativ mit Thyroxin behandelt

wurden. Leider ist nicht angegeben, ob es sich beim Uteruscarcinom um collum oder corpus handelt. Alle Patienten wiesen einen erhöhten Serumlipäidspiegel auf, wobei als Norm ein Serumcholesterin von ca. 100 mg % angenommen wurde und zeigten verminderte Histaminwerte in der Cutis. Durch die Thyroxinbehandlung (im Durchschnitt zwischen 65 und 320 mg) kam es zu einer Normalisierung der Lipäidwerte und es trat in 5 Jahren nur ein Rezidiv auf.

LOESER (24) berichtete in einer kürzlich erschienen Arbeit über weitere Erfolge dieser Art der Prophylaxe bei 56 Fällen, die radikal operiert worden waren (4 Ovarialcarcinome, 6 Uteruscarcinome, der Rest Mammacarcinome). Insgesamt wurden 211 Patienten der Thyreoidea-Behandlung zugeführt, wobei die 18 oben genannten Fälle eingeschlossen sind. Es wurden diesmal auch reine Palliativbehandlungen nach dem gleichen Prinzip durchgeführt und die einzige Neuerung ist, dass Thyreoidea-Insulin Kombinationen verwendet wurden bzw. Kombinationen mit Sexualhormonen. LOESER meint, dass Hormonkombinationen den Hypophysenvorderlappen womöglich noch mehr blockieren als Einzelhormone und die Hormone den Enzymstoffwechsel der Zellen regulieren.

II. Palliativbehandlung :

Bei der Palliativbehandlung des inoperablen Mammacarcinoms werden mit wenigen Ausnahmen Eingriffe chirurgischer Natur am Tumor selbst nicht mehr durchgeführt und man beschränkt sich auf Eingriffe in das Endokrinium oder führt höchstens noch Irradiationen durch.

a Eine der wenigen Arbeiten, die sich mit hormoneller Vorbehandlung an sich inoperabler Mammacarcinome befasst, ist die von KENNEDY u.M. (22), der seine Patienten anschliessend operierte. Bei dem von ihm angegebenen Fällen handelt es sich

an 26 Frauen in der Menopause und 1 Mann mit Brustkrebs, der orchiektomiert wurde. Er verabreichte Östrogene als Vorbehandlung. Beachtlich ist, dass bei den 27, von KENNEDY angegebenen primär inoperablen Fällen, 5 Jahre nach Beginn der Hormontherapie und anschliessender Operation noch 4 Patienten am Leben waren, und dass bei 6 Fällen, die interkurrent verstarben, autopsisch kein Carcinom mehr nachgewiesen werden konnte. Die längste Überlebenszeit dieser 6 Fälle war 8 Jahre und 2 Monate nach Beginn der Hormontherapie bzw. 7 Jahre und 6 Monate nach der Operation.

b Während KENNEDY (22) also seine inoperablen Fälle mit Hormonen (hauptsächlich Östrogenen) vorbehandelt und dann doch noch einer Operation zuführt, berichten E.F. LEWISON (4) u.M. über eine Serie von 133 histologisch verifizierten inoperablen weiblichen Mammacarcinomen, die ausschliesslich mit Hormonen palliativ behandelt und mindestens 6 Monate vor Beginn dieser Behandlung weder operiert noch bestrahlt wurden. Eine ganz ähnliche Publikation erschien von G.L.FOSS (13) , der über 106, und HUSEBY (13) der über 100 gleichgelagerte Fälle des Stadium IV berichtete.

Östrogenzufuhr.

a Die Autoren trennen in der Wahl ihrer Präparate strang nach noch menstruierenden Frauen und solchen, die bereits in der Menopause sind. Die Ersteren bekamen prinzipiell Androgene, die Letzteren , wenn mindestens 5 Jahre seit der letzten Regelblutung vergangen waren (auch Menopause durch Entfernung oder Bestrahlung der Ovarien), Östrogene verabreicht. Gleiche Indikationsstellung, Östrogene 5 Jahre nach der Menopause zu verabreichen, wurde auch von J.T. NATHANSON (1) und vielen anderen angegeben, während weitere Autoren (SCHMIDT'ÜBERREITER (10), H.W.VASTERLING (3))

Androgene bevorzugen oder ausschliesslich verwenden.

b Die Grenzen werden aber bei allen Autoren nicht streng gezogen, da sich in beiden Gruppen Fälle zeigen, die in dieses Schema nicht hineinpassen, sodass stark individuell vorgegangen werden muss. E. LÖVEI u.F. BALACS (25), G.L. FOSS (13) und viele andere wiesen wiederholt daraufhin, dass man die Mammacarcinome in 2 Gruppen teilen kann, nämlich in die vom Follikelhormon abhängigen und unabhängigen Krebse, was aber keinen Einfluß auf die histologische Struktur hat. Besonders die letztere Gruppe erscheint auch beim Vorliegen von Weichteilmetastasen für die Östrogen-therapie besonders geeignet. Es gibt jedoch zweifellos eine beträchtliche Anzahl von Carcinomen, die auf Hormontherapie überhaupt nicht ansprechen (v.NIDA (26), u.a.). Die Resultate der einzelnen Autoren gleichen sich zu mindest in einem Punkte vollständig, dass, wenn man von der Publikation KENNEDY u.M.(22) (Fall zitiert) absieht, in keinem Falle eine Heilung durch Hormonapplikation angegeben wurde.

Wirkungsweise.

In der Wirkungsweise der Hormone, seien es nun Androgene oder Östrogene, wird der Einfluß auf die Krebskrankheit an sich und die Allgemeinwirkung auf den geschädigten Gesamtorganismus unterschieden.

a Auf die bereits angegebene günstige Beeinflussung des Primärcarcinoms und hauptsächlich seiner Metastasen (Weichteilmetastasen in Lunge, Leber, Niere) bei der nicht mehr menstruierenden Frau durch Östrogene weisen wieder G.L.FOSS (13), J.T.NATHANSON (1) und andere hin, vergessen aber nicht zu erwähnen, dass in anderen Fällen Östrogenverabreichung eine rapide Verschlechterung nach sich ziehen kann.

b Bei den mit Androgenen behandelten und hauptsächlich durch Knochenmetastasen komplizierten Fällen vom Brustkrebsen jüngerer Frauen, weisen weiter KENNEDY und NATHANSON (4) u.a. auf das Kleinerwerden des Tumors und die Verkalkung osteolytischer Metastasen hin.

c.Histologisch soll die Hormonwirkung in der Carcinomformation sich so auswirken, dass es zu einer Lockerung des Bindegewebes im Tumor, Kariolyse der Zellkerne der Krebszelle, Pyknose und Zugrundegehen derselben kommt und schliesslich ein bindegewebiger Ersatz resultiert, (J.B. KENNEDY u.M. (22))welche Meinung aber von den anderen Autoren nicht bestätigt wurde.

d Neben der in vielen Fällen ausgesprochenen günstigen Wirkung der Hormone auf den Primärtumor und seine Tochtergeschwülste wird auch überall auf den guten Einfluß, vor allem der Androgene, auf den Gesamtorganismus hingewiesen. Es kommt zu einer starken subjektiven Besserung des Allgemeinbefindens (J.T. NATHANSON (1), W.EVLERS (27), H.W. VASTERLING (3), v.NIDA (28) u.a.), Nachlassen der Schmerzen, Gewichtszunahme, Steigerung des Stoffwechsels, Besserung des roten Blutbildes, Euphorie als Ausdruck der anabolen Wirkung des Testosterons (NATHANSON (1)).

Nebenwirkungen.

Unbeschadet der Tatsache, dass auf Grund einer sehr großen Anzahl von Publikationen die erfolgversprechende Hormonbehandlung des inoperablen, sowie vielfach die rezidivprophylaktische Wirkung beim radikaloperierten Mammacarcinom hervorgehoben wird, weisen doch übereinstimmend fast alle Autoren auf die manchmal nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungen und toxischen Effekte hin.

Durch die Zufuhr der meist recht hohen Dosen der Steroidhormone kommt es nicht nur zu einer Verschiebung der Hormonbalance des Organismus, sondern auch zu einem nicht zu unterschätzenden Eingriff in den gesamten Stoffwechsel mit entsprechenden Veränderungen. So beschreibt v.NIDA (15) den Anstieg des Serum - Magnesium - Spiegels nach Androgengaben und Kastration, sowie auch vorübergehend nach Östrogengaben und physiologisch zu Beginn und Ende des Klimakteriums und folgert daraus: " Die grössere Carcinom-Häufigkeit in diesen beiden Lebensabschnitten veranlasst uns zu der Überlegung, ob die vermehrte Mg-Mobilisation aus den Zellen bzw. die Mg-Verarmung in einem durch den gleichen Reiz präformierten hyperplastischen Mammagewebe, an der Entstehung der Carcinomzellen beteiligt ist." (Arch. Klin.Chir. 273 : 600 - 3/ 52) Eine Erhöhung des Blutealciumspiegels nach Androgenen mit entsprechenden klinischen Nebenerscheinungen wird angegeben und besonders darauf hingewiesen, dass diese Erhöhung beim Auftreten von Knochenmetastasen besonders deutlich ist und parallel mit einem Anstieg der alkalischen Phosphatase geht. (J.T.NATHANSON (1), W.EVERS (27) , S.v.NIDA (28), E.F. LEWISON (4) u.M.). D. LASZLO (29), auch zitiert bei LEWISON (4), fand die Calciumwerte bei nicht behandeltem Mammacarcinomen mit osteoklastischen Knochenmetastasen ebenfalls erhöht, wobei als oberste Grenze der Norm ein Serumcalciumspiegel von 12 mg / 100 ccn angenommen wurde, während G.L.FOSS (13) in seiner 1956 erschienen Arbeit bei 57 mit höchsten Androgendosen behandelten Fällen niemals eine wesentliche Erhöhung der Calciumwerte beobachtete. Des Weiteren kommt es zu einer Wasser- und Kochsalzretention mit Ödemen (NATHANSON (1), LEWISON (4), zu Anorexie, Magendarmbeschwerden (Erbrechen). Auch Stupor bzw. das Auftreten von Krämpfen sind wiederholt beschrieben worden. Dass alle diese Komplikationen, besonders aber das Auftreten der Ödeme bei bereits cardiovasculär geschädigten Individuen katastrophale Folgen haben können und mitunter auch zum Exitus durch Herz-

Kreislaufversagen führen, wird besonders von den amerikanischen Autoren immer wieder betont. Während sich die oben beschriebenen Veränderungen im Wesentlichen sowohl bei der Zufuhr von Androgenen, wie auch von Östrogenen bemerkbar machen, treten je nachdem, ob nun das eine oder das andere Hormon in den hohen therapeutischen Dosen zugeführt wird, noch weitere spezifische unerwünschte Nebenwirkungen auf.

Die beim Mammacarcinom verabreichten Androgendosen können in einem nicht zu kleinen Prozentsatz der Fälle so starke Nebenwirkungen erzeugen, dass vorübergehend oder auch manchmal ganz, die Dosis reduziert werden muß, bzw. das Präparat abgesetzt werden muß. In der Verträglichkeit der einzelnen Androgenpräparate bestehen keine bedeutenden Unterschiede und auch die Wirksamkeit bei äquivalenten Dosen wird prinzipiell gleich angegeben. Zu den häufigsten Nebenerscheinungen zählen starke Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen. Sehr störend wirken sich auf die zum Teil noch jungen Frauen das Auftreten eines Hirsutismus mit barba virilis, Tieferwerden der Stimme und nicht zu selten Hypertrophie der Clitoris und stark gesteigerte Libido aus (KENNEDY und NATHANSON (4) u.a.). G.L.FOSS (13) gibt den Prozentsatz der Libidosteigerung mit 24 % an und weist dabei aber daraufhin, dass die Rate eher höher liegen dürfte, da viele Frauen aus einer gewissen Zurückhaltung heraus ungenaue Angaben machen dürften. Besonders hingewiesen wird in dieser genau aufgeschlüsselten Arbeit auf die Beziehung Clitorishypertrophie und erhöhte Libido. Methylandrostenediol soll wesentlich geringere virilisierende Wirkungen aufweisen (FISCHER u.HASTRUP (30), auch zitiert bei LÖVEI und BALACS (25), VASTERLING (3)).

Die Nebenwirkungen der Östrogene im Organismus der Frau in der Menopause drücken sich hauptsächlich im neuartigen Auftreten von Genitalblutungen aus. Durch die Östrogen-

verabreichung kann das atrophische Endometrium zu neuerlicher Proliferation angeregt werden und das Bild einer glandulär - cystischen Hyperplasie mit entsprechendem klinischen Bild kann die Folge sein. Diese Komplikationen, die aber durchaus nicht immer auftreten müssen, können mitunter zu einer Änderung der Therapie zwingen. In den meisten Fällen jedoch kann die Blutung entweder durch eine Abrasio endometrii zum Stillstand gebracht werden oder sistiert spontan. Die Gefahren eines hormonell induzierten Corpuscarcinoms sowie der Entwicklung eines Mammacarcinoms in der anderen Brust sind auf Grund einschlägiger Untersuchungen minimal.

Dosierung.

Trotz der vielen Arbeiten ist es nicht möglich eine einheitliche Medikationsstellung, also eine Einigkeit in den Mengen und in der Form der verabreichung zu finden. Die einzelnen Arbeiten sind nicht ganz übereinstimmend, da die Dosierung jeweils vom Allgemeinzustand des Patienten abhängt, ausserdem auf den persönlichen Erfahrungen der einzelnen Autoren beruht.

Es ergab sich folgendes Bild.

VAN WINKLE (31) und P. RICKLIN (32) stellten 4 Gruppen auf. Sie gaben dabei jeweils wöchentlich

3 mal 25 mg

3 mal 50 mg

3 mal 100 mg

3 mal 200 mg Testosteronpropionat

Bei Gaben von 150 - 600 mg pro Woche waren die Resultate ungefähr gleich. Das bestätigte auch T. ANTOINE (33).

LINDNER (31) gibt im Durchschnitt 50 - 100 mg Androgene pro Woche, während A.K. SCHMAUSS (31) 10 Tage lang je 25 mg Testosteron oleosum i.m., dann 10 Tage je 2 mal 25 mg verabreicht und so zu einer Gesamtmenge von 3000 mg kommt.

Ähnlich dosieren noch andere Autoren, wie ADAIR (32), die wöchentlich 300 mg Testosteronpropionat geben und zwar bis zu einer Totaldosis von 3000 mg. Bei HOHL und SCHINZ (32) wurde erst eine Tumorreaktion bei Tagesdosen von 150 - 200 mg festgestellt.

P. RICKLIN (32) selbst gibt an, dass früher bei Carcinomen mit massiven Metastasen hohe Tagesdosen von 200 mg Perandren bis zu einer Gesamtdosis von 5000 mg gegeben wurden, während er später festgestellt hat, dass kleinere Dosen (300 mg pro Woche , Gesamtgabe mindestens 3000 mg) gleichwertige Erfolge haben.

V.NIDA (26) schreibt, dass die Schwankungsbreite bei Androgen-gaben zwischen 5 - 10 mg /d für wenige Wochen und zwischen 25 - 300 mg Tages - bzw. Wochengaben über Monate hin liegt. v.NIDA selbst verabreicht bei der männlichen Hormontherapie 75 mg / d oder 3 mal 100 mg pro Woche.

Etwas später publizierte PRUDENTE (33) eine Arbeit, in der Testosteron systematisch postoperativ anwandte. " Seine Zahlen sind klein aber bemerkenswert, da sie nach der Testosteronprophylaxe postoperativ nach 5 Jahren eine doppelt so große Heilungsziffer zeigten. Seine prophylaktischen Testosterondosen sind 10 - 25 mg / d."

T.ANTOINE (33) schlägt in den ersten Tagen 25 mg Methyltestosteron pro die vor und geht bis zu 3 mal 10 - 15 mg/d zurück, was dann zeitlebens verabreicht werden muß. Bei einer Dosis unter 50 mg wöchentlich verspricht er sich keinen Erfolg. Jedoch ist die Medikation ganz individuell vom Allgemeinzustand und von der Ausbreitung des Carcinoms abhängig. R.BAUER (11) schreibt, dass die Hormondosen bei metastasierenden Carcinomen höher sein müssen, um Erfolg zu haben. Er gibt 100 mg Perandren - Implantat alle 8 - 10 Wochen und zwar 1 - 2 Jahre lang, wobei die Gabe so gehalten ist, dass keine Virilisierung auftritt. Nach RUTMILLER und NIKODEMUS können 300mg Androgene pro Zyklus gegeben werden,

ohne dass es zur Virilisierung kommt - zitiert bei R. BAUER (11) Mit vielen Autoren übereinstimmend ist die Behandlungsweise von B. J. KENNEDY und J. T. NATHANSON (34), die 50 - 100 mg Testosteron oleosum i.m. 3 mal wöchentlich geben, aber alle nicht erwünschten Nebenwirkungen beobachten konnten, während E. SCHMIDT-ÜBERREITER (35) die Dosis von KENNEDY (34) als Maximum angibt und selbst durchschnittlich 3 mal 50 mg wöchentlich verabreicht.

In einer ihrer neuesten Arbeiten gibt SCHMIDT-ÜBERREITER (36) eine kurze Übersicht über die Hormonbehandlung. Präoperativ und während der Vorbehandlung des Tumors werden an der I. Chirurgischen Klinik in Wien 3 mal 50 mg männlichen Hormons wöchentlich gegeben und zwar mindestens bis zur Entlassung des Patienten. Man operiert unter Hormonschutz, macht dann eine Hormonauswertung, bestimmt den Calciumspiegel und stellt histologisch fest, um welches Steinthal-Stadium es sich handelte. Diese Bestimmungen sind die Grundlage für die Einstellung der Hormonbehandlung nach der Entlassung. Bei der Stillegung der Ovarien wird die relativ hohe Hormonzufuhr länger durchgeführt, und zwar bei der Ovariectomie 2 bis 3 Wochen nach der Operation, bei der Roentgenkastration bis mindestens 8 Wochen nach der Vollen- dung. Beim Mammacarcinom im Stadium Steinthal I wird die Hormonbehandlung nach Ablauf der genannten Fristen, d.h. bei einer Gesamtdosis von 300 - 450 mg nicht weiter fortgesetzt. Im Stadium Steinthal II wird bis zu einer Gesamtmenge von 800 - 1000 mg weiterbehandelt und im Stadium Steinthal III wird bis zu 1800 - 2000 mg Testosteron verabreicht.

Interessant ist die von A. K. SCHMAUSS (19) angegebene Dosierung, um eine temporäre Hypophysenvorderlappenblockade durchzuführen, die er zusätzlich zur Radikaloperation und bei der Roentgentherapie anwendet. Er erreicht die Blockade wenn er 5 - 6 Monate lang Androgene gibt und zwar 3 mal 50 mg Testosteron wöchentlich, die Dosis alle 4 Wochen etwas er-

hört und später das Injektionsintervall verkürzt.

Wie bereits in der Arbeit erwähnt wurde, werden Frauen, die schon in der Menopause sind, auch Östrogene mit Erfolg verabreicht und zwar beschreibt z.B. von NIDA (26) eine wöchentliche Östrogendosis von 14 - 20 mg, eine tägliche Dosis zwischen 0,5 bis 20 mg und eine zweitägige Dosis von 60 mg i.v.. Als Durchschnittsgabe gibt er täglich 20 mg Östrogene perlinquial .

Leicht variieren die Angaben von B.J.KENNEDY und J.T. NATHANSON (34), die 15 mg Diäthylstilbestrol täglich per oral geben, aber auch erwähnen, dass die Verabreichung zwischen 15 - 400 mg/ d schwankt.

Mit einem neuen synthetischen Östrogen TACE (chlorettriamisene) wurden in Amerika Versuche gemacht, und festgestellt, dass es weniger wirksam ist, als Athynil-Ostradiol und das Diäthylstilbestrol (R.S. GANELIN u.M.(4)).

Über die Behandlung mit Progesteron wurden bisher zu wenig klinische Erfahrungen gemacht. Die Durchschnittsmedikation liegt bei 10 mg / d. Die Erfolge sind nicht so befriedigend wie beim Testosteron, doch treten keine Nebenwirkungen auf (T.ANTOINE (33)).

Auch das Follikelhormon hat trotz seiner carcinogenen Eigenschaften einen Platz in der Behandlung des Mammacarcinoms und zwar bei Frauen im Senium und beim Manne erungen. Die Dosen müssen hoch sein und die Patienten müssen lange Zeit behandelt werden. Eine mittlere Dosis ist 15 mg Stilbestrol / d und zwar 3 Monate lang (SCHLEMMERSON, COUNCIL on PHARMACY and CHEMISTRY u.a. (33)).

Erfolge der Eingriffe in das Endokrinium.

Der Wert der Eingriffe in das Endokrinium, sei es

nun durch Ausschaltung endokriner Drüsen oder durch Zufuhr von Hormonen muss auch hier wieder 2 Gruppen berücksichtigen.

a Bei der 1. Gruppe handelt es sich um radikaloperierte Brustkrebse, die diesen Maßnahmen aus rezidivprophylaktischen Gründen unterzogen wurden und bei denen zwangsläufig nur bedeutende Unterschiede in der Zahl der 5-Jahresheilungen den Wert der Methode bestätigen.

b Die andere Gruppe schliesst alle Fälle ein, bei denen diese zum Teil sehr einschneidenden Maßnahmen aus palliativen Gründen durchgeführt wurden. Ein Maßstab für den Wert dieser Form der palliativbehandlung kann in der Verlängerung der Überlebenszeit angesehen werden, während die subjektiven Besserungen kein unbedingt stichhaltiges Kriterium darstellen. Alle diese Überlegungen verstehen sich natürlich nur für die auf die Hormontherapie ansprechenden Fälle.

Es ist verständlich, dass bei der Vielzahl der Publikationen und der unterschiedlichen Einstellung der Autoren die Meinungen nicht einheitlich sein können.

a Auf den Wert der Ovariectomie bei noch menstruierenden Frauen als prophylaktische Maßnahme bei radikaloperierten Mammacarcinomen der Gruppe Steintal I und II weist besonders SCHMIDT-ÜBERREITER (10) hin. Es wird über eine Gruppe von 63 Fällen berichtet, bei welchen die Ovariectomie nicht durchgeführt wurde und von denen 37 innerhalb der ersten 2 Jahre durch Rezidive und Metastasen ad exitum kamen, während bei 45 gleichgelagerten Fällen mit Ovariectomie in derselben Zeit nur 1 Todesfall zu verzeichnen war. Trotzdem die Zahl der Fälle klein ist und die Beobachtungszeit nicht 5 Jahre beträgt, beeindrucken die Zahlen. Über die konträre Meinung von A.K.SCHLAUSS (19) u.a., der keine Erhöhung der 5-Jahresheilungen verzeichnen konnte, wurde bereits früher

berichtet. Die Rezidivprophylaxe mit Testosteron und anderen Androgenen wird auch vielfach postoperativ durch kürzere oder längere Zeit angegeben. R.BAUER (11) kombiniert diese Maßnahme noch mit Bestrahlung. (W.EVERS (27) findet bei radikaloperierten und zusatzbestrahlten Patientinnen 33,3 % Metastasen, bei noch zusätzlicher Hormonprophylaxe nur 12 %. Neben der praeoperativen Vorbereitung mit Androgenen verabreicht SCHMIT-ÜBERREITER (10) dieselben auch als postoperative Rezidivprophylaxe und empfiehlt auch Androgenzufuhr beim Auftreten eines evtl. Rezidivs. Die angegebenen Hormonmengen bei dieser Behandlungsart betragen im Mittel ca. 100 - 200 mg Androgen / Woche und die Behandlungsdauer weist bei den einzelnen Autoren beträchtliche Schwankungen auf, worauf an dieser Stelle aber nicht eingegangen werden kann.

Die auch in diese Gruppe fallenden Arbeiten von LOESER (24), der als Rezidivprophylaxe Thyroxin verabreicht, wurden bereits ausführlich referiert. Dass durchaus nicht alle Autoren den Wert der hormonellen Rezidivprophylaxe anerkennen, beweist z.B. eine Publikation von S.v.NIDA (26), der sowohl die Kastration, als auch die hormonelle Rezidivprophylaxe bei operablen oder der Bestrahlung zugänglichen Brustkrebsen ablehnt, da die Krebsausbreitung seiner Meinung nach durch diese Maßnahmen nicht beeinflusst wird. Es wird hier die Auffassung vertreten, dass die Kastration bzw. Androgenzufuhr bei jüngeren Frauen und die Östrogentherapie bei älteren Frauen nur bei primär inoperablen Tumoren der weiblichen Brust eine Berechtigung hat, wenn Metastasen bestehen, die weder der chirurgischen - noch der Bestrahlungstherapie zugänglich sind.

b Die Steigerung der Überlebensrate bei inoperablen bzw. nicht radikaloperierten oder metastasierenden Mammacarcinomen durch verschiedene Eingriffe in den Hormonhaushalt wird an vielen Stellen hervorgehoben. BEATON (25) fand bei 15-16 %

der Fälle mit nachgewiesenen Metastasen eine Besserung nach Ovariectomie, wobei es sich um noch menstruierende Frauen handelte und TREVERS (17) konnte bei 14 Patientinnen mit Knochenmetastasen eine günstige Auswirkung auf die Schmerzen nach Ovariectomie berichten. Eine Lebensverlängerung nach Androgen- bzw. bei postklimakterischen Frauen nach Östrogenezufuhr wird von vielen Autoren berichtet, doch ist es schwer die einzelnen Arbeiten miteinander zu vergleichen, da die Anzahl der angegebenen Fälle sowie die Beobachtungszeiten stark schwankend und in vielen Fällen die lebensverlängernde Wirkung dieser Medikationen nicht zahlenmässig belegt ist, bzw. bei kleinem Zahlenmaterial mit Prozentzahlen gearbeitet wird, was die Vergleichsmöglichkeiten noch erschwert. B.J.KENNEDY u.M.(22) beschrieben 27 Fälle primärinoperabler Brustkrebs (bereits früher zitiert) die nach Östrogenvorbehandlung operiert wurden und denen subsequent weiter Östrogen verabreicht wurden, wobei 5 Jahre nach Beginn der Hormontherapie noch 4 überlebten. TAYLOR u.WALLACE (22) gaben einen Anstieg der 5-Jahresüberlebenszeit von 19 % (1904) auf 51 % (1941) an, der sich auf sämtliche Mammacarcinome bezieht und nicht zuletzt, wenn auch die Fortschritte der Chirurgie sicher maßgeblich sind, auf die Einführung der Hormontherapie zurückzuführen ist. A.SEGALOFF (37) , H.W.VASTERLING (3), KENNEDY u. NATHANSON (4) und viele Andere bestätigen die Meinung, dass durch Hormonzufuhr beim inoperablen Mammacarcinom in vielen Fällen, abgesehen von anderen für den Patienten günstigen Einflüssen, eine Lebensverlängerung herbeizuführen ist und befürworten diese Therapie. Die angegebenen Steigerungen der Überlebenszeiten schwanken jedoch stark, doch dürften sie bei der Berücksichtigung der Spitzen nach oben und unten und kritischer Betrachtung zwischen Monaten und maximal 1 bis 3 Jahren liegen. Nach J.M.BAYER (38) dauern die Remissionen im Durchschnitt 7,5 bzw. 10 bis 12 Monate. Erwähnenswert sind sicher noch die Therapieversuche, die da und dort mit Progesteron zur Beeinflussung des inoperab-

len Mammacarcinoms gemacht wurden, doch konnten bemerkenswerte Resultate mit dieser Form der Hormontherapie nicht erzielt werden (A.SEGALOFF (37), D.GORDON (39)).

Es hat sich nach übereinstimmender Meinung aller Fachleute immer wieder gezeigt, dass die nichtradikaloperierten Mammacarcinome oder auch die inoperablen Tumore in vielen Fällen auf eine hormonelle Umstimmung ausgesprochen günstig reagieren. Gleichgültig ob primär kastriert oder mit androgenen bzw. östrogenen Hormonen behandelt wurde, war der Behandlungseffekt mit einigen wenigen Ausnahmen immer ein temporär begrenzter, und nach kürzerer oder längerer Zeit kam es wieder zu einem Fortschreiten des Krebsgeschehens mit dem unvermeidlichen letalen Ausgang. Macht man in dem einen Falle (Kastration) die über vermehrte Aktivität der Hypophyse zustande kommende Hyperplasie der Nebenniere (neuerliche Östrogenausschüttung) und in dem anderen Falle die von HOHLWEG (17) nach längerer Medikation angegebene Nichtansprechbarkeit bzw. die kompensatorische Überfunktion der Hypophyse verantwortlich, so weisen doch beide Annahmen auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Nachlassen des therapeutischen Effektes und dem System Hypophyse-Nebenniere hin. Diese Meinung ist aber durchaus nicht unwidersprochen geblieben und so mißt z.B. H.W.VASTERLING (3) den in der hyperplastischen Nebenniere gebildeten Östrogenen keine Bedeutung auf das Krebsgeschehen bei.

Die sich aus diesen Überlegungen ergebenden Konsequenzen, nämlich die Adrenalectomie und Hypophysectomie, sowie die Ausschaltung dieser Organe durch Irradiation oder Hormonzufuhr bei Patienten mit inoperablen metastasierenden Brustkrebsen, soll später zusammen mit der gleichen Behandlung analoger Fälle von Prostatacarcinomen abgehandelt werden, da die Gedanken prinzipiell die Gleichen sind.

PROSTATA - CARCINOM.

Im Gegensatz zur Altersverteilung des weiblichen Brustkrebses liegt das Maximum der Häufigkeit beim relativ oft vorkommenden Prostatacarcinom nach R. ÜBELHÖR (40) zwischen dem 65. und 75. Lebensjahre, nach W. STAUBITZ (41) zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Es ist also am häufigsten bei alten Männern anzutreffen. Wenn man die Begründung (HALBERSTAEDTER und HOCHMANN (14)) für den 2. Gipfel der Altersverteilung des weiblichen Brustkrebses, nämlich die neuerliche Östrogenproduktion durch die Nebenniere (siehe früher) betrachtet, könnte man in Analogie dazu, die Androgenproduktion der Nebenniere bei Atrophie der Keimdrüsen für dieses Maximum der Häufigkeit verantwortlich machen, was aber sicher sehr spekulativ ist.

Die Behandlung dieser, sich oft erst durch ihre Metastasen bemerkbar machende Krebsform, verlangt eben durch die Altersverteilung eine von anderen Carcinomen oft sehr unterschiedliche Beurteilung. Wie bei den meisten anderen Krebsformen, kann auch hier eine Heilung nur nach einer Radikaloperation erwartet werden, doch wird in vielen Fällen auch eine Palliativoperation am nicht radikal zu operierenden Prostatacarcinom (Elektroresektion) zur Behebung der Miktionsbeschwerden angegeben, wobei offensichtlich von dem Standpunkt abgegangen wird, ein Malignom nicht anzuoperieren, was aber nicht Gegenstand dieser Diskussion sein soll.

Die an sich beim operablen Prostatacarcinom durchzuführende radikale Prostatectomie kann wegen der zu grossen Operationsbelastung beim alten Menschen oft nicht durchgeführt werden, trotzdem der Tumor die von G. CARROL und R. U. BRENNAN (42) und vielen anderen Autoren angegebenen Kriterien der Operabilität (Beweglichkeit des Tumors, nicht durchbrochene

bindegewebige Kapsel, keine Metastasierung) aufweist, somit das Problem der primären Hormonbehandlung auftaucht. Trotz der ausgezeichneten Erfolge der Hormonbehandlung ist doch auch beim Prostatacarcinom, wenn es die Umstände erlauben, nach der Meinung bekanntester Autoren die Radikaloperation die einzige, erfolgversprechende Therapie (R.ÜBELHÖR (40), u.v.a.). Es ist, da das Prostatacarcinom auf der einen Seite sehr lange symptomlos verlaufen kann und andererseits manche Formen dieses Krebses zu einer sehr frühen, besonders ossären Metastasierung bei kleinem Primärtumor neigen, eine grosse Anzahl von Fällen gegeben, die einer Operation nicht mehr zugänglich sind und bei denen die Irradiation keine befriedigenden Resultate erwarten lässt. Diese Fälle sind es vor allem, bei denen die hormonelle Behandlung einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie gebracht hat.

Bei der von HUGGINS 1941 (nach H.KRAUS (44) 1936 von VALERIO) angegebenen Östrogentherapie des Prostatacarcinoms wird die heute, fast als Schulmeinung angegebene Androgenabhängigkeit des Prostatacarcinoms für die positive Wirkung verantwortlich gemacht. FUCHS (45) (zit. auch bei W.SCHULZE (46)) weist darauf hin, dass bei Kastraten so gut wie nie Prostatacarcinome beobachtet wurden und DAVIS (46) steht auf dem Standpunkt, dass ein nach WALTHER und HOWARD (46) bei 30 % aller Männer über 40 Jahren vorhandenes " occultes " Prostatacarcinom durch Androgene aktiviert werde. K.WEGHAUPT (2) schreibt wörtlich : " Wenn auch weder Östrogene für das Mammagewebe, noch Androgene für die Prostata als carcinogene Substanzen angesehen werden dürfen, so sind doch beide Stoffe im Stande durch ihren ständigen Proliferationsreiz die Entstehung eines Carcinoms in diesen Muttergeweben zu fördern, bezw. eine bis dahin latente Carcinomdisposition manifest werden zu lassen. " Zieht man aus dieser heute fast allgemein anerkannten hormonellen Abhängigkeit des Prostatacarcinoms

die therapeutischen Konsequenzen, so ergibt sich wie beim Mammacarcinom der Frau, die kontrase sexuelle oder gekreuzte Hormonbehandlung.

Kastration und Östrogenzufuhr.

Wie schon beim Mammacarcinom der Frau behandelt, ist auch beim Prostatacarcinom das Ziel der Therapie analog, die Hormonproduktion auszuschalten. Dies kann nun wieder auf zweierlei Art erfolgen und zwar erstens durch Orchidectomie, bzw. Roentgenkastration und zweitens durch Zufuhr von Östrogenen. Die Östrogene wirken in diesem Falle durch Bremsung des Hypophysenvorderlappen und seiner Gonadotroppinausschüttung, also als "hypophysäre Kastration" (HOHLWEG (17)), welcher Wirkungsmechanismus von anderen Autoren wieder bezweifelt wird. Auch hier wird wieder auf den nur temporären Effekt der Therapie hingewiesen und die nach einiger Zeit Nichtmehransprechbarkeit der Hypophyse und kompensatorische Nebennierenhypertrophie mit neuerlich vermehrter Androgenproduktion für die zeitliche Begrenzung der Erfolge verantwortlich gemacht (HOHLWEG (17)).

Die doch recht beträchtlichen Eingriffe in das Endokrinium, die sowohl die Kastration, als auch die Östrogenzufuhr in den therapeutisch wirksamen Dosen vorstellen, können aus zwei Gründen erfolgen :

1. Rezidivprophylaxe bei radikal operierten Prostatacarcinom
2. Palliativbehandlung bei inoperablen oder metastasierenden Krebsen der Prostata.

1. Ganz im Gegensatz zum Mammacarcinom der Frau nimmt die Rezidivprophylaxe beim Prostatacarcinom - sofern es radikal operiert wurde - einen relativ sehr kleinen Raum ein. Der Schwerpunkt liegt hier bei der Palliativbehandlung und bei

manchen Autoren, der hormonellen Vorbehandlung an sich inoperabler Carcinome mit anschliessender, durch Beeinflussung des Tumors, doch noch möglichen Radikaloperation. H.HASCHKE und A.SCHIMATZEK (43), sowie andere Autoren, berichten über die Möglichkeit inoperable Prostatacarcinome durch Östrogenvorbehandlung doch noch operabel zu machen und nach GUTERREZ (47) soll die Operabilität nach Vorbehandlung sogar 80 % betragen, was von anderen Autoren aber in diesem Maße nicht bestätigt wurde.

2. Über die palliative Östrogenbehandlung, bezw. Orchidectomie, sowie über die Kombination beider Maßnahmen sind viele Arbeiten erschienen, die in den meisten Fällen von ausgezeichneten Erfolgen, aber auch von therapieresistenten Fällen berichten. Eine der größten und statistisch sehr genau aufgeschlüsselten Arbeit ist die von R.M.NESBIT und W.C.BAUM (48) (auch zitiert bei CARROL und BRENNAN (42)), die über 1818 Fälle von histologisch nachgewiesenen Prostatacarcinomen berichtet, eine Anzahl, die in keiner anderen Publikation erreicht wird. Es handelt sich hier um klinisch ähnlich gelagerte Fälle von Prostatakrebsen, die nach verschiedenen Gesichtspunkten behandelt wurden. Das Material wurde in 3 Gruppen eingeteilt:

a Orchidectomie

b Östrogenzufuhr (1 - 5 mg Stilböstrol / die p.o.)

c Kombination beider Maßnahmen.

Bei ihrem grossen Patientenmaterial und den langen genauen Beobachtungen kamen die Autoren beim Vergleich mit 795 unbehandelten Fällen derselben Kategorie zu der Schlussfolgerung, dass - falls noch keine Metastasen nachweisbar sind, die mit Orchidectomie und Östrogenzufuhr behandelten Fälle die besten Erfolgchancen haben. Waren aber bereits Metastasen nachweisbar, so ist nach ihrer Erfahrung die Orchidectomie wirksamer, als die Östrogenzufuhr. Die Kombination beider Methoden ergibt keine verbesserten Resultate. Die auf Hormonzufuhr nicht an-

sprechenden Fälle haben dieselben Aussichten wie Unbehandelte. Zu ähnlicher Auffassung gelangten G.CAROL und R.V.BRENNAN (42) die allerdings nur über 53 Fälle berichten und andere Autoren wie HASCHEK und SCHIMATZEK (43), die 1955 eine Übersicht über 10 Jahre hormoneller Therapie bei 186 Fällen herausgaben. Ferner E.HOLDER (49), aus der Heidelberger Klinik, der über 139 Fälle referiert. J.T. NATHANSON (1) hält den besseren Erfolg der Kombination Orchidektomie und Östrogenzufuhr nicht für erwiesen und rät wahlweise zu einer der beiden Methoden, je nach klinischen und sozialen Möglichkeiten. Eine Reihe von Autoren beginnen die Therapie zunächst mit Östrogenen und lassen die evtl. spätere Orchidektomie als weitere Maßnahme offen. (R. ÜBELHÖR, O'CONNOR und SOKOL-HERBST (42)).

Wirkungsweise .

Die Wirkungen der zumindest hochgradigen Androgenausschaltung durch Orchidektomie bzw. Östrogenzufuhr erstreckt sich sowohl auf den Primärtumor, wie auch auf seine Metastasen und auch das Allgemeinbefinden des Patienten wird äusserst günstig beeinflusst. Der Primärtumor wird kleiner, die Konsistenz geht zurück und auch die Oberfläche der Geschwulst kann glatter werden. Eindrucksvoll sind in vielen Fällen die Abnahme der Miktionsbeschwerden und der damit verbundenen Komplikationen (W.J.STAUBITZ (41), E.HAGEMANN u.M. (50)). Bezüglich der Metastasen sind die bedeutendsten Rückbildungen an den ossären Sekundärgeschwülsten beschrieben, wohl nicht zuletzt deshalb, weil die Roentgenuntersuchung objektive Kontrollen zulässt. Es wird hier sehr häufig von Grössenabnahme, Verkalkung und manchmal auch Normalisierung der Knochenstruktur berichtet, auch die Phosphatasewerte gehen auf die Norm zurück. Die Weichteilmetastasen, besonders im kleinen Becken, die objektiv schwer zu beurteilen sind,

werden ebenfalls im günstigen Sinne beeinflusst, was am Nachlassen der " rheumatoiden " Beschwerden erkannt werden soll (E.HAGEMANN (50)). Von großer Bedeutung, wenn auch nicht für das eigentliche Krebsgeschehen, sind die günstigen Effekte auf das Allgemeinbefinden, die der anabolen Wirkung der Hormone zugeschrieben werden. Im Wesentlichen sind es die gleichen Erfolge wie beim Mammacarcinom : Gewichtszunahme, Anstieg des Appetits, Besserung des Blutbildes, positiver Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel und die Stickstoffbilanz. Alle Autoren (H.KRAUS (44), K.H.BAUER (20) besonders) erwähnen übereinstimmend das Nachlassen der Schmerzen.

G. BORNMANN und A.LOESER (51), nehmen in ihrer 1953 erschienen Arbeit " Gedanken zur Hormontherapie des Prostatacarcinoms " (Dtsch.med.Wochenschrift 78 : 970-1) verschiedene theoretische Möglichkeiten für die hormonelle Wirkung an, und zwar

1. Einfluß über den Hypophysenvorderlappen auf die Tumorzelle,
2. Direkte hormonelle Wirkung auf die Tumorzelle im Sinne eines Zellgiftes,
3. Atrophie der Keimdrüse bzw. Prostata und mit ihr des Carcinoms.

Sie weisen aber selbst auf die mangelhafte Begründung besonders des 3. Punktes hin, da sowohl beim Mammacarcinom, als auch beim Prostatacarcinom auch durch gleichgeschlechtliche Hormone Erfolge erzielt wurden. Die Wirkung der Östrogene in hohen Dosen als Zellgift wird auch von DRUCKEREY, DANNEBERG, SCHMAL u.a. (52) angenommen. Diese Meinung wird nicht von Allen geteilt.

Die Erfolge der Hormontherapie werden bei den einzelnen Autoren recht unterschiedlich angegeben, was sich in einigen Arbeiten mit der geringen Zahl der beobachteten Fälle erklären lässt. Es bestehen aber auch hinsichtlich der Nomenklatur

verschiedene Unklarheiten. Besonders in der deutschsprachigen Literatur werden die Begriffe " 5-Jahresheilung " und " 5-Jahresüberlebenszeit " nicht immer entsprechend genau auseinandergehalten. Dadurch können schwerwiegende Irrtümer entstehen. Man kann bei der Palliativbehandlung jedes Carcinoms natürlich nur von einer " 5-Jahresüberlebenszeit " reden, da der Begriff " 5-Jahresheilung " ausschließlich für radikaloperierte Krebse reserviert ist. Es würde dadurch der Eindruck entstehen, dass die hormonelle Palliativbehandlung zu einer Krebsheilung führen könnte, was aber bei auch noch so langer Überlebenszeit sicher nicht der Fall ist.

Das größte Zahlenmaterial stammt von NESBIT und BAUM (48) aus ihrer schon früher erwähnten Publikation von 1818 Fällen. Beim Vergleich mit unbehandelten Patienten konnte die Mortalität nach 5 Jahren durch kombinierte Behandlung - bei Fällen ohne Metastasen von 94 % auf 56 % , bei solchen mit Metastasen von 94 % auf 79 % - gesenkt werden. Dadurch wird auch die 5-Jahresüberlebenszeit entsprechend gehoben. H.HASCHEK und A.SCHIMATZEK (43) kommen in einer Vergleichsstatistik mit 186 Patienten zu gleichen Resultaten, nämlich 73 % Mortalität nach 5 Jahren im Durchschnitt. Ein von W.J. STAUBITZ u.M. (41) veröffentlichter Bericht umfaßt ein Krankengut von 122 Fällen zwischen 60 und 80 Jahren und kommt zu ähnlich lautenden Ergebnissen bei der Behandlung mit Östrogenen. K.H.BAUER (20) berichtet 1953 über 3 Patienten mit eindeutig nachgewiesenen Prostatacarcinomen und roentgenologisch verifizierten Knochenmetastasen, die ebenfalls der kombinierten Behandlung zugeführt wurden (Östrogene und Kastration). Bei 1 Fall wird eine 7-jährige Überlebensdauer ohne nachweisbare Metastasen angegeben. H.KRAUS (44) berichtet 1956 über einen ähnlich gelagerten, nur mit Östrogenen behandelten Fall, der allerdings nur 3 Jahre beobachtet wurde.

Trotz der vielen Arbeiten sind die angegebenen Über-

lebenszeiten wegen des stark unterschiedlichen Zahlenmaterials kaum vergleichbar. Die von NESBIT und BAUM (48) bzw. von HASCHEK und SCHILANTZEK (43) genannten Werte dürften ziemlich bindend sein. NESBIT und BAUM (48) beschreiben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 9,6 Monaten, was bei Berücksichtigung auch langjähriger Überlebenszeiten bei anderen Autoren zutreffen dürfte.

Es muss ausdrücklich daraufhingewiesen werden, dass ein nicht zu kleiner Teil der Prostatacarcinome (nach HÜDEPOHL (50) bis zu 25 %) auf hormonelle Behandlung schlecht oder gar nicht ansprechen. Tatsache ist, dass trotz der sowohl Überlebenszeit als auch Allgemeinbefinden betreffenden ausgezeichneten Wirkungen, die Hormontherapie gute temporär begrenzte Palliativerfolge erwarten lässt, aber nicht mehr.

Medikation und Dosierung.

Die Angaben über die verwendeten Östrogene variieren bei den einzelnen Autoren nicht sehr stark, wohl ein Zeichen dafür, dass kein Präparat dem anderen deutlich überlegen sein dürfte. Es werden sowohl die natürlichen Östrogene, meistens Östradiol oder substituiertes Östradiol, als auch synthetische Östrogene (Stilbene) angeführt. Auch diverse Östrogene mit Depotwirkung werden verabreicht.

Eine ganze Reihe von Autoren spricht nur von Östrogenen, womit offenbar zum Ausdruck kommen soll, dass allein die Östrogenwirkung und nicht das Präparat entscheidend ist. In der Arbeit von NESBIT u.M.(48) wird einheitlich Stilböstrol verwendet. H.PFEIFFER (53) berichtet über Diäthylstilöstrol-diphosphat (auch BIBUS (54)), wieder andere über diverse Östradiolverbindungen. Bei den Depotpräparaten ist zu bedenken, dass es auch Östrogenresistente Fälle gibt bzw. solche, die eine Verschlechterung nach Östrogenzufuhr erfahren. Die Depot-

wirkung könnte sich in diesem Falle, oder wenn man aus einem anderen Grund zum Absetzen des Präparates gezwungen wäre, negativ auswirken, während andererseits die gleichmässige Resorption Vorteile mit sich bringt.

Dosierung.

Über die Mengen und die Form der Verabreichung (per os, per inj., Depot) liegen verschiedene Angaben vor. Einigkeit herrscht nur bei der Meinung, dass eine einmal begonnene Therapie unbedingt fortgesetzt werden muss (H.HOLDER (49) u.a.). Auf die therapeutischen Details aller Autoren einzugehen würde den Rahmen dieser Arbeit bei Weitem übersteigen, und es soll nur ein kleiner Ausschnitt gezeigt werden.

Es geht darum, die Androgene durch Östrogenzufuhr (per inj., per os, oder durch Kristallimplantation) zu neutralisieren. Man gibt syntetische Östrogene z.B. das Ovocyclin CIBA (Östradioldipropionat), das Stilböstrol rein oder als Ester (Dipropionat oder Diazetat), das Stilböstrol ROCHE, das Cyren BAYER und das Östromenin MERCK. WILDBOLZ (55) behandelt hauptsächlich mit Stilböstrol-Tabletten und bei deren Unverträglichkeit gibt er Ovocyclin. Er verabreicht 5 mg Stilböstrol / d, bei Eintritt der Beschwerdefreiheit geht er auf 1 - 3 mg täglich zurück.

Eine interessante Arbeit publizierten B.SIMONS und E. RANDEATH (56). Einem Patienten mit Prostatacarcinom und Lymphknotenmetastasen recht und links, wurden in der rechten Leiste die Metastasen exstirpiert und 3 Wochen postoperativ wurde eine 154 tägige Hormonbehandlung angesetzt. Er bekam 17 Injektionen zu je 1 ccm Cyren B forte, eine Gesamtmenge von 42,5 mg und eine Tagesdosis von 0,276 mg. Nach dieser Zeit war der Tumor der linken Drüse zurückgegangen und nicht mehr sichtbar. Aber schon nach 4 Monaten war die Metastase

in der linken Leistendrüse wieder hühnereigroß. Dann bekam er 70 Tage lang 21 Injektionen von 1 ccm Cyren B forte (Gesamtmenge 52,5 mg, Tagesdosis 0,75 mg) und nach Abschluß dieser Behandlung wurde auch die linke Drüse entfernt.

Ein von Schering herausgegebenes und sehr erfolgreiches Präparat ist das Äthynil-Östradiol (Progynon M). Es ist genau dosierbar, man gibt zwischen 0,2 und 1,2 mg täglich als Tabletten und es wurden nicht einmal bei Höchstdosen Nebenwirkungen bekannt. Tritt nach 4 wöchentlicher Behandlung noch keine Verkleinerung der Prostata auf, so wird die Gabe auf das Doppelte erhöht. Durchschnittlich tritt aber bei 10 - 16 mg (50 - 80 Tabletten) der Erfolg ein (H.GÖBEL (57)).

HEUSCH (58) behandelt mit Cyren B. Er gibt 3 Wochen lang täglich 5 mg i.m., bei Eintritt der Besserung 2 Wochen lang 2,5 mg / d i.V. und implantiert am Schluß 25 mg Cyren B, das ergibt eine Gesamtmenge von 165 mg. In einer weiteren und sehr übersichtlichen Arbeit wird von E.HAGEMANN (50) eine Tabelle angeführt, über die Menge und die Form seiner applizierten Östrogene. Die Hormondosen sind lediglich vom Zustande des Patienten abhängig und nicht in ein Schema zu fassen. Grundsätzlich gibt er palliativ alle 8 Wochen 40 - 60 mg Östrogene per os, als Injektion oder als Implantat.

Etwas höher sind die Dosen, um eine Kastration zu erreichen. So gibt F.MAY (59) 14 Tage lang 2,5 mg Cyren B täglich oder 5 mg Progynon B zweitägig. Es kann auch die Implantationsmethode angewandt werden, wobei MAY eine Anfangsdosis von 25 - 50 mg Cyren A gibt, dann alle 4 - 6 Wochen 10 - 25 mg. Genau so werden die Kristallsuspensionen Ovocylin, Progynon, Cyren und Stilbetan verabreicht. Bei Farmacyrol per os gibt er erst 2 mg /d, dann 0,5 mg /d .

Die bis jetzt günstigste Wirkung zeigte die Kombination

von Östrogen und Cortison. A.LINDNER u.M. PERCHERSTORFER (60) teilen ihr Krankengut in 4 Gruppen:

1. Nichtvorbehandelte Carcinome ohne Metastasen.
Sie erhalten 3 Monate lang 30 mg Retalon oleosum täglich, insgesamt 21 Injektionen und 4 gr Cortison. Daraufhin werden noch 50 mg Retalon implantiert. Bei dieser Gruppe wurde das beste Behandlungsergebnis verzeichnet.

2. Mit Östrogenen und Orchidectomie vorbehandelte Carcinome ohne Metastasen:

Hier werden 30 mg Retalon oleosum täglich verabreicht in 10 Injektionen und 4 g Cortison. Im Durchschnitt sind diese Patienten 2 Jahre beschwerdefrei, dann erhalten sie 75 mg Retalon Implantat. Die Erfolge sind verschieden, da die Patienten auf die erneute Hormonbehandlung schwer ansprechen.

3. Carcinome mit Metastasen ohne Vorbehandlung:
Hier wurde nur 1 Fall beschrieben, der auf die kombinierte Behandlung nicht ansprach.

4. Carcinome mit Metastasen, die mit Östrogenen und Orchidectomie vorbehandelt sind.

Sie erhalten palliativ 20 mg Retalon oleosum bis zu einer Gesamtmenge von 400 mg und 4 g Cortison.

Ähnlich kombinieren G.CARROL und R.V.BRENNAN (42) TACE (jeden 2. Tag 1 mg) mit Hydrocortison als Palliativbehandlung.

Erwähnenswert wäre in diesem Zusammenhange noch, dass, wie auch bei Mammacarcinom mit Östrogenen, die Prostatacarcinome mit Androgenen behandelt werden, wenn sie nicht auf Östrogenzufuhr ansprechen. So berichtet FUCHS (46) über 14 mit Dehydroandrosteronacetat behandelte Fälle. Er erwartet therapeutisch mit gutem Erfolg die Erfahrung, dass bei Kastraten praktisch nie ein Prostatacarcinom auftritt. Bei diesen sind die Beta-Steroide gegenüber den Alpha-Steroiden um das 10-fache

im Harn erhöht. W. SCHULZE (46) gab über dieses Thema einen Überblick, doch hat die Androgenbehandlung bis jetzt keine grosse Verbreitung gefunden.

Nebenwirkungen.

Die hohen zur Palliativbehandlung des Prostatacarcinoms notwendigen Östrogendosen ziehen natürlich in den meisten Fällen unerwünschte Nebenwirkungen nach sich. Ernstere Komplikationen können durch erhöhte Ödembereitschaft bei cardiovasculär geschädigten Patienten eintreten. Dieses wurde bereits bei den Nebenwirkungen der Androgene im weiblichen Organismus erwähnt und auch sonst sind die Verhältnisse in beiden Fällen annähernd gleich gelagert. Eine sehr unangenehme Therapiefolge stellt die sich sehr häufig entwickelnde beiderseitige Brustdrüsenschwellung dar, die äusserst schmerzhaft sein kann. Sie wird von vielen Autoren aber als Zeichen der Ansprechbarkeit auf die Therapie gewertet. Immer weist man auf die Gefahr eines hormonell induzierten Mammacarcinoms hin, doch scheint bei Betrachtung der Zahl der Fälle das Auftreten nicht besonders gross zu sein. R.LIEBEKIND (62) berichtet über einen männlichen Patienten, der 6 Jahre nach Östrogenzufuhr (sehr geringe Mengen wegen ulcus duodeni) ein histologisch verifiziertes Mammacarcinom mit Lymphdrüsenmetastasen aufwies. CARDINI (25, 61) hat 1948 insgesamt 9 Fälle der Weltliteratur publiziert. Auch HOWARD und GROSJEAN (61) berichten über weiteres Krankengut. LÖVEI und BALACS (25) schreiben 1956, dass nach Rückfrage bei namhaften Urologen auf ungefähr 17000 Prostatacarcinomen 1 Fall von Mammacarcinom kommt, eine Zahl, die nicht zu übertriebenen Befürchtungen Anlaß geben kann. In diesem Zusammenhange sei am Rande darauf hingewiesen, dass die relativ seltenen, spontan auftretenden Mammacarcinome beim Mann mit gutem Erfolg der Östrogentherapie zugeführt werden können (R.LIEBEKIND (62)). Die als Nebenwirkung nach längerer Östrogen-

applikation auftretende Hodenatrophie und Impotentia generandi et coeundi muss wegen der Indikation zur Therapie wohl in Kauf genommen werden.

Erfolge.

Nach der Einführung der Hormontherapie in die Palliativbehandlung des Mamma- und Prostatacarcinoms, stellte sich bald heraus, dass die anfangs oft verblüffenden Resultate - wenn auch in verschiedenem Ausmaß - so doch immer nur temporär begrenzt sind. Die Patienten sprechen nach kürzerer oder längerer Zeit auf die Hormonbehandlung nicht mehr an und es kommt nach der zeitlich begrenzten Remission zum unaufhalt-samen Fortschreiten des Krebsgeschehens. Für den nur begrenzten Erfolg der Hormonzufuhr, wurden auf Grund theoretischer Überlegungen verschiedene Faktoren angenommen. Nach Ausschaltung der Keimdrüsen soll es im Hypophysenvorderlappen zu einer vermehrten Aktivität mit entsprechender Ausscheidung der Hormone kommen. So wird auch das adrenocorticotrope Hormon vermehrt ausgeschüttet, woraus eine Nebennierenrindenhyperplasie resultieren soll. Da auf Grund zahlreicher Untersuchungen die Östrogen- bzw. Androgenproduktion in der Nebennierenrinde für erwiesen gelten kann, lag die Schlussfolgerung nahe, die vermehrte und neuerliche Produktion der Sexualhormone in der Nebennierenrinde für das Aufhören des therapeutischen Erfolges verantwortlich zu machen. (HOHLWEG (17), DAO und HUGGINS (53)). Für die begrenzte Wirkungsdauer nach reiner Hormonapplikation wurde eine Gewöhnung des Hypophysenvorderlappens bzw. eine kompensatorische Überfunktion desselben mit Rückwirkung auf die Nebennierenrinde angenommen.

So klar diese theoretischen Überlegungen auch sein mögen, gibt es doch eine Reihe von Autoren, die dem Steroidhormoneinfluss aus der Nebennierenrinde auf das Prostata- und

Mammacarcinom keine besondere Bedeutung beimessen.

Zwei sehr interessante Arbeiten von J.M.BAYER u.M. (18), die sich mit einer kleinen aber genau beobachteten Zahl von Fällen befassen, beschreiben die Östrogenausscheidung im Harn bei Frauen mit Brustkrebs vor und nach der Ovariectomie, in der Menopause, sowie nach Androgenzufuhr. Die chemischen Untersuchungen wurden nach einer 1955 von BROWN (18) angegebenen, sehr subtilen Methode durchgeführt und erstreckten sich auf 17 - Beta - Östradiol, Östron, und Östriol. Im Gegensatz zu anderen Autoren kamen die Untersucher zu dem Schluß, dass sowohl in der spontanen Menopause, als auch nach Kastration noch Östrogene im Harn ausgeschieden werden, jedoch in veränderter Relation der einzelnen Steroide zueinander und in verminderter Menge. Die Ausscheidung nach Kastration ist abhängig vom Zeitpunkt des Eingriffes und zeigt individuelle Varianten, ist aber geringer als vorher. Einen Beweis für die Östrogenproduktion in der Nebennierenrinde sehen die Autoren STRONG u.M. (18) und BROWN und STRONG (18) in der Tatsache, dass bei weiblichen Kastraten nach ACTH-Zufuhr die 17-Keto- und 17-Hydroxysteroido parallel mit den Östrogenen im Harn ansteigen. Verschiedentlich wird auch angenommen, dass die in ihrer Grundstruktur einander sehr ähnlichen männlichen und weiblichen Steroide im Organismus ineinander umgewandelt werden können (Metabolismus). Diese Tatsache könnte sich auf die Therapie nachteilig auswirken.

J.M.BAYER u.M. (38) fanden bei zwei Frauen in der Menopause die Östrogenausscheidung im Harn nach Testosteron-zufuhr erhöht. Auch viele andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen, was als Beweis für den Metabolismus angesehen wird.

Adrenalectomie und Hypophysectomie Operativ und Hormonell.

Angeregt durch die oben erwähnten Überlegungen (Östrogenproduktion der Nebennierenrinde durch Einfluß der Hypophyse) und durch die hoffnungslose Situation der Patienten, die nach anfänglichen Remissionen auf die hormonelle Palliativbehandlung nicht mehr ansprachen, fanden sich weitere Behandlungsmethoden. Das Ziel war die Östrogen- bzw. Androgenproduktion radikal auszuschalten. Es gelang durch die doppelseitige Adrenalectomie, Hypophysectomie, sowie durch die " hormonelle Ausschaltung " dieser Organe durch die entsprechenden Hormone. Diese Formen der Therapie wurden natürlich von den Anhängern der Meinung eingeführt, dass die Androgene bzw. Östrogene einen schnelleren Verlauf des entscheidenden Carcinoms bewirken. Dies bezieht sich auch auf die in der Nebennierenrinde gebildeten Steroide.

Adrenalectomie:

1945 haben HUGGINS und SCOTT (64) erstmals die doppelseitige Adrenalectomie beim Prostatacarcinom nach Aufhören der günstigen Kastrationswirkung angegeben. 1947 beschrieb COX (17) aus denselben Erwägungen diese Therapie beim Mammacarcinom. Da dieser Eingriff zwangsläufig eine zeitlebensdauernde hormonelle Substitutionstherapie nach sich zieht und Cortison damals nicht entsprechend zur Verfügung stand, war die primäre Mortalität so hoch, dass sich die Methode zunächst nicht durchsetzen konnte. Seit 1951 liegen relativ günstige Berichte bezüglich der primären Operationsmortalität dieser - auch heute in Europa nicht weit verbreiteten - Methode im Schrifttum vor (HUGGINS (20), K.H.BAUER (20) u.v.A.). DAO und HUGGINS (63) berichteten 1957 über 32 doppelseitige Adrenalectomien, mit langsamer Rückbildung der neoplastischen Prozesse bei 12 Patienten. Sie stehen im Gegensatz zu anderen Autoren auf dem Standpunkt, dass die Ausschaltung der in der

Nebennierenrinde gebildeten Östrogene für die Erfolge verantwortlich zu machen sind.

Hypophysectomie:

Aus den gleichen Gründen wie die Adrenalectomie wurde auch die Hypophysectomie als Eingriff in das System Nebennierenrinde-Hypophysenvorderlappen vorgeschlagen, da die Roentgenbestrahlung der Hypophyse keine besonderen Erfolge gebracht hatte. 1952/53 wurden von OLIVECRONA und LUFT (65) die ersten grösseren Arbeiten über Hypophysectomien beim Mammacarcinom publiziert. (Siehe auch bei DRIESEN (17) und KENNEDY (66)).

Über den Wert oder Unwert, sowohl der doppelseitigen Adrenalectomie, als auch der Hypophysectomie gehen die Meinungen stark auseinander. Auf der einen Seite steht man auf den Standpunkt, dass bei der aussichtslosen Situation der Patienten jede auch noch so heroische Maßnahme gerechtfertigt erscheint. So beschreiben z.B. D.E.BERNSTEIN und L.B.BISKIND (67) eine Ovariectomie und gleichzeitige Adrenalectomie mit Autotransplantationen der Nebenniere in den Portalkreislauf. Sie nehmen an, dass die Sexualhormone der Nebennierenrinde in der Leber inaktiviert werden, während die übrigen Steroide der Nebennierenrinde erhalten bleiben. Andere Autoren sind wesentlich zurückhaltender. Sie wenden ein, dass die Remissionen, falls es überhaupt zu solchen kommt, im Durchschnitt doch nur ungefähr 6 Monate dauern. Die Hypophysectomie hat sich als allgemein geübte Maßnahme wegen der grossen Schwierigkeiten der Operation und der hohen Mortalität dabei, nicht durchgesetzt. K.H.BAUER (20) empfiehlt die angeblich wesentlich weniger gefährliche Elektrokoagulation der Hypophyse (perkutan), während von anderer Seite der Eingriff überhaupt abgelehnt wird.

Cortison und ACTH - Zufuhr :

Durch Zufuhr von Cortison bzw. ACTH kann das Hypophysen-Nebennierensystem genau so beeinflusst werden wie bei chirurg-

gischer - oder hormoneller Kastration (durch kontrasexueller Hormone). Diese Möglichkeiten lassen die chirurgischen Eingriffe an beiden Drüsen eher in den Hintergrund treten. Es geht aus einer ansehnlichen Anzahl von Arbeiten der positive Effekt auf therapieresistent gewordene Krebse nach Cortison- bzw. ACTH - Zufuhr, hervor. Die theoretischen, allerdings nicht stichhaltig bewiesenen Grundlagen sind die gleichen, wie beim System Gonade . Hypophysenvorderlappen. Die Vorstellungen von der " hormonellen Adrenalectomie " (SAEF SSER (68)) - bloodless adrenalectomy n.WILLIAMS (52) - bzw. Hypophysectomie sind auch nicht unwidersprochen geblieben. J.M.BAYER u.L.(38) führen die Erfolge nicht auf die Östrogen- oder Androgenausschaltung, sondern auf eine Änderung des " inneren Milieus " zurück. LOESER (24) wieder glaubt an eine Beeinflussung über die Thyreoidea. Trotz allem scheinen die Ursachen der Wirkung, sowohl der Adrenalectomie, als auch der Hypophysectomie noch nicht befriedigend geklärt.

Über die Cortisonbehandlung des inoperablen Mammacarcinoms, verschiedentlich auch in Kombination mit Androgenen, liegen mehrere Arbeiten vor. Es wird von guten Erfolgen berichtet (West (38), FISCHER und HASTRUP (30)) und auch die Cortisonbehandlung des Prostatacarcinoms mit einer Kombination von Östrogenen und Cortison wird propagiert. (HUGGINS, HAYWARD, ÜBELHOR (69) , VALK und OWENS (70)).

Die Zufuhr von ACTH erscheint wegen der evtl. Nebennierenrindenaktivierung problematisch und wird nur bei Patienten " ante finem " empfohlen.

Ebenso wie die Palliativtherapie des Prostata-, Mammacarcinoms mit Östrogenen und Androgenen nur eine beschränkte Zeit wirksam ist, kann auch von den weiteren Maßnahmen der Adrenalectomie, der Hypophysectomie, sowie der Cortison- und

ACTH - Zufuhr in keinem Falle eine Heilung des Carcinoms erwartet werden. Man ~~ermächt~~ bestenfalls eine lebensverlängernde und das Allgemeinbefinden hebende Wirkung. Wieweit es sich dabei um eine Beeinflussung des Primärtumors und seiner Metastasen oder nur um eine Allgemeinwirkung handelt und welche der Methoden den meisten Erfolg verspricht, kann noch nicht überblickt werden, da das Problem noch zu sehr in Diskussion steht.

WEIBLICHES GENITALCARCINOM

Hormonzufuhr nur als Palliativbehandlung:

Die hormonelle Behandlung der weiblichen Genitalcarcinome spielt auch als Palliativbehandlung bei weitem nicht die Rolle, wie bei Mamma- und Prostatacarcinom. Auch für die Krebse des weiblichen Genitaltraktes gilt selbstverständlich der Leitsatz, dass die einzige Chance für die Patienten in der Radikaloperation und Irradiation liegt. Alle Maßnahmen, die bei nichtradikal zu operierenden Patienten bzw. über die Irradiation hinaus getroffen werden, dienen nur der Hebung des Allgemeinzustandes und bestenfalls einer gewissen Lebensverlängerung. Die alleinige Hormonbehandlung noch operabler oder der Bestrahlung zugänglicher Krebsformen des weiblichen Genitaltraktes käme - dem heutigen Stande der Wissenschaft nach - einem Kunstfehler gleich.

Wirkungsweise.

Die Abhängigkeit des weiblichen Genitales von den Sexualhormonen ist besonders bei dem vom Endometrium ausgehenden Corpusearcinom erklärlich. Die Tatsache, dass das Cervix-

carcinom (Collumcarcinom) wesentlich häufiger bei noch menstruierenden Frauen und das Corpuscarcinom bei Frauen in der Menopause angetroffen wird, ist seit langem bekannt. Trotzdem sich viele Arbeiten mit der Östrogen-und Hormonabhängigkeit überhaupt der Genitalcarcinome der Frau befassen, scheinen die Verhältnisse nicht restlos geklärt. BAYER (71) konnte nach Testosteronzufuhr Nekrobiosen in den Mucosadrüsen des Zwischengewebes nachweisen. HOHLWEG (2) stellte nach hohen Östrogendosen histologisch verifizierte Degenerationen in den Tumorzellen des Chorionepithelioms fest. Die Proliferationshemmung durch Testosteron auf das Endometrium erzielt, kommt auch als Nebenwirkung bei der Palliativbehandlung des Mammacarcinoms vor. Sie kann durch die Bremswirkung der Androgene auf die Hypophyse erklärt werden. Jedenfalls sind die Ergebnisse der Forschung bis jetzt nicht eindeutig. Die Hormonwirkung auf die Primärcarcinome und Metastasen kann nach K.WEGHAUPT (2) dahingehend charakterisiert werden : " Schaut man sich die Wirkungsart der Hormone in der Krebsbekämpfung an, so kann man bestenfalls eine Wachstumshemmung feststellen, d.h. dass das Hormon nicht zytolytisch, sondern höchstens cytostatisch wirkt. "

Erfolge.

Obwohl von einer Tumorwirkung bei Hormonzufuhr im Falle der Genitalcarcinome so gut wie nichts zu erwarten ist, hat die hormonelle Palliativbehandlung der inoperablen Fälle oder jener mit Metastasen ihren Platz gefunden und setzt sich immer mehr durch. Zahlreiche Publikationen berichten über die äusserst günstigen Auswirkungen besonders der Androgene bei Weichteilmetastasen (Östrogene werden wegen der evtl. carcinogenen Wirkung nur selten und dann bei alten Frauen jenseits des 60. Lebensjahres verwendet). SCHLAUSS, GEISSEN-

DÖRFER (2), ABEL, BEECHAM, BURGER und DRESCHER, BYRON und JOHN, CHATILLON und WITZIG, DRESCHER und MOHR, NEMIROWSKY, PREDIGER, RUNGE, WIMHÖFER, alle zitiert bei H.W.VASTERLING (3), WEGHAUPT (2), WEGHAUPT und PICHA (72) .

Die günstige Beeinflussung zeigt sich vor allem in Gewichtszunahme, Steigerung des Appetits, Nachlassen der Schmerzen und Besserung auch des psychischen Befindens, was auf die anabolen Effekte zurückgeführt wird. Eine bedeutende Lebensverlängerung geht aus keiner der Arbeiten hervor. Die verabreichten Dosen müssen naturgemäss sehr hoch sein und über lange Zeit gegeben werden. Dadurch treten die bereits früher erwähnten Nebenerscheinungen wie Virilisierung, Steigerung der Libido usw. auf, welche aber in Anbetracht der Indikation zur Therapie in Kauf genommen werden müssen. Mit einer einmal begonnenen Behandlung darf nie mehr aufgehört werden (VASTERLING (3), WEGHAUPT (2) u.v.a.).

Versuche mit Progesteron haben keine Beeinflussung der Tumore oder des Allgemeinbefindens ergeben (MÜLLER (2)). Diese Form der Behandlung hat auch keine Verbreitung gefunden.

Dosierung.

Bei der Palliativbehandlung des Genitalcarcinoms ergibt sich folgende Medikation.

BURGER und DRESCHER (73) verabreichen eine Gesamtdosis von 600 - 6000 mg Testosteron und erwähnen, dass in der Literatur Gaben bis zu 8600 mg verzeichnet sind. Das erste Auftreten eines Erfolges soll nach 800 - 1000 mg sein.

In einer interessanten Arbeit hat VASTERLING (3), gemeinsam mit KEPP, ein Dosierungsschema aufgestellt, an

das sich sehr viele weitere Autoren halten:

1. Serie : 50 mg / d Testosteronpropionat i.m. bis zu einer Gesamtdosis von 1000 mg.
2. Serie : 3 mal wöchentlich je 50 mg bis zu 500 mg .
3. Serie : 2 mal wöchentlich je 50 mg bis zu 400 mg.

Daraufhin werden 3 mal 100 mg Testosteron implantiert, was alle 6 - 8 Wochen wiederholt werden muß.

Anlehnend an dieses Schema geben E.PICHA und K.WEGHAUPT (72) jeden 2. Tag 50 mg Testoviron oleosum i.m., mit der 2. Injektion gleichzeitig 250 mg Depot, dann nochmals jeden 2. Tag 5 Injektionen von je 50 mg. Es wird eine "Anfluttdosis von 600 mg " erreicht. Wenn keine Wirkung auftritt, geben sie jeden 2. Tag weiterhin 50 mg Testoviron, aber nur bis zu einem Maximum von 1000 mg. Daraufhin erhalten die Patienten alle 5 Wochen 250 mg Depot.

H.DRESCHER (71) gibt zu Beginn Kristallampullen von 50 mg Testosteronpropionat bzw. Isobutytrat und die gleiche Menge einer öligen Lösung, um den Hormonspiegel im Blut zu erhalten. Dann verabreicht er den Patienten in 8 täglichen Abständen 50 - 100 mg als Kristallampullen, evtl. auch als Implantat über viele Monate hinweg, bis zu einer Gesamtdosis von 1000 mg.

Interessant ist die Behandlung mit Thyreoidea-Extrakt, die LOESER (16) angibt. Er behauptet, dass bei Frauen mit einer Hyperthyreose weniger Brust - und Genitalkarzinome gefunden werden, als bei Frauen mit einer Hypothyreose, oder einer partiellen Thyreoidectomie, weshalb er seine guten Erfolge auf Thyroxingaben zurückführt. Er verabreicht nach Radikaloperation von Mamma- und Genitalkarzinomen und tiefer Roentgenbestrahlung des letzteren, prophylaktisch 6 Jahre lang 1 - 5 g täglich (65 - 300 mg).

Bei inoperablen Mamma- und Genitalcarcinomen werden die Dosen bis zu 25 g täglich erhöht und zwar 4 - 6 Wochen lang. Das Tumorstadium geht nachweisbar zurück.

NEBENNIERENRINDENSTEROIDE UND ACTH IN DER BEHANDLUNG DES CARCINOMS.

Die hoffnungslose Situation des Carcinompatienten im Endstadium seiner Erkrankung und die Schwierigkeiten seiner Betreuung und Behandlung stellt auch heute noch den behandelnden Arzt vor schwierige Probleme. Bis vor nicht allzu langer Zeit bestand die Behandlung einzig in der Verabreichung von Alkaloiden in steigender Dosierung. Diese Therapie mußte oft über längere Zeit fortgesetzt werden und brachte die allgemein bekannten Nachteile mit sich.

Wirkung.

Nachdem es gelungen war, Nebennierenrindensteroid in genügender Menge herzustellen, wurden ACTH und Cortison bei verschiedenen Formen von Leukämien und bei Morbus Hodgkin therapeutisch verwendet. Da es gelang bei diesen Erkrankungen echte, wenn auch nur temporäre Remissionen zu erzielen, so wurden auch trotz der Verschiedenheit der Erkrankungen diese Hormone bei Sarkom- und Carcinompatienten versucht (ELIEL (74), ALPERT (75), TAYLOR (76)). Sehr bald stellte sich heraus, daß diese Form der Carcinombehandlung nicht geeignet ist, die Erkrankung selbst in irgendeiner Weise zu beeinflussen. Trotzdem eine Wirkung auf das Krebsgeschehen an sich nicht beobachtet werden konnte, wird in einer Anzahl von Publikationen auf die günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes des Krebskranken hingewiesen

(MAGUIRE (77) und McELHONE, SPIES (78), BARNARD (79), RAAB-GERBER (80)). Die günstigen Wirkungen, die vorallem nach Verabreichung von Glukocorticoiden(Cortison und Hydrocortison) bzw. von ACTH auftraten, bestehen in der Hauptsache in subjektivem Wohlbefinden, Abnahme der Schmerzen und in vielen Fällen auch in Euphorie. Mit Ausnahme der Euphorie lassen sich die Besserungen des Zustandes durch die bekannten antiphlogistischen Eigenschaften dieser Hormone und damit einer Eindämmung der reaktiven, unspezifischen Entzündungen erklären. Eine gewisse Gefahr besteht allerdings in der Abnahme der allgemeinen Resistenz und damit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit bzw. einer fehlenden Reaktion auf Entzündungen, der aber durch gleichzeitige Verabreichung von Antibioticis begegnet werden kann.

Palliativbehandlung.

Wenn auch die subjektiven Besserungen des Allgemeinbefindens nach Cortison- bzw. ACTH-Verabreichungen eine Bereicherung der Palliativmaßnahmen in der Krebsbehandlung darstellen, so muss doch hervorgehoben werden, daß es sich um eine reine Palliativbehandlung handelt und der Ablauf der Krankheit so gut wie überhaupt nicht beeinflusst wird. Ob Cortison oder ACTH verabreicht wird ist im Prinzip gleichgültig, da der Endeffekt der gleiche ist.

Substitution.

Eine Sonderstellung in der Therapie nehmen auch bei der Cortisonbehandlung das Prostata- und Mammacarcinom ein. Die in den letzten Jahren propagierte und auch häufig durchgeführte doppelseitig Adrenalectomie bei diesen Krebsformen (siehe

auch früher) zieht zwangsläufig eine entsprechende Substitutionsbehandlung nach sich, die aber nicht als eigentliche Krebsbeeinflussung zu werten ist, sondern nur durch die Palliativmaßnahme der Adrenalectomie notwendig geworden ist. Prinzipiell besteht diese Substitution in Verabreichung von Steroiden vom Typ der Gluko- und Mineralocorticoide gleichzeitig, doch würden Details den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Ausschaltung der Nebennierenrinde.

Die Cortisonzufuhr bei Patienten mit noch intakten Nebennieren, die an einem Prostata- oder Mammacarcinom leiden, erfolgt aus grundsätzlich anderen Erwägungen. In diesen Fällen soll durch die Hormonzufuhr eine Ausschaltung der Nebennierenrindenfunktion, und somit auch der Androgen- bzw. Östrogenproduktion erreicht werden, da man das Mamma- und Prostatacarcinom als hormonabhängige Tumoren ansieht ("bloodless adrenalectomie" BIRKE u.M. (81)).

Medikation.

WEST (82) verabreichte, von diesen Erwägungen ausgehend, bei inoperablen Mammacarcinomen hohe Dosen (200-300 mg/die) Cortison, manchmal mit Testosteron kombiniert und berichtet über günstige Ergebnisse. Wenn auch die Cortisonbehandlung teils in Kombination mit Östrogenen oder Androgenen eine gewisse Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten mit sich bringt, so ändert dies nichts an der Tatsache, daß auch die Behandlung des inoperablen Mammacarcinoms und Prostatacarcinoms mit welchen auch immer gearteten Hormon sie auch erfolgen mag, immer nur eine Palliativbehandlung bleibt. Die ACTH-Verabreichung beim Prostata- und Mammacarcinom, mit an-

geblich subjektiv günstigen Wirkungen erscheint nur in einem sehr späten Stadium dieser Erkrankungen gerechtfertigt, da früher durch Stimulation der Nebennierenrinde eine erhöhte Produktion der dort gebildeten Sexualhormone ausgelöst werden könnte, was ja gerade vermieden werden sollte.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde nach kritischer Sichtung der Literatur ein Überblick über ein spezielles Kapitel der Carcinombehandlung gegeben. Die Eingriffe in das Endokrinium durch Hormonapplikation und Ausschaltung einzelner innersekretorischer Drüsen wurden nach Möglichkeit chronologisch aufgezählt, und die Beeinflussung der 5-Jahresüberlebenszeiten und 5-Jahresheilungen durch diese Maßnahmen besprochen. Die theoretischen Grundlagen dieser Art der Behandlung wurden diskutiert. Es wurde in der Hauptsache die Behandlung der Mamma- und Prostatacarcinome bearbeitet, doch wurden, soweit die Literatur greifbar war, auch andere seltenere Indikationen berücksichtigt. Man kommt abschliessend zu der Ansicht, daß die Eingriffe in den Hormonhaushalt wohl eine wertvolle Bereicherung der Palliativtherapie des Carcinoms darstellen, eine Heilung aber auch heute nur nach operativen Maßnahmen oder Irradiation zu erwarten sein kann.

LITERATUR-VERZEICHNIS.

- 1 Nathanson J.T. M. Clin. North. America 34 : 1409 (1950)
- 2 Weghaupt K. Wien.Klin.Wochenschr. 70Jg. 30:564 (1958)
- 3 Vasterling H.W. Dt. med. Wochenschr. 77 : 1222 (1952)
- 4 Ganelin R.S. J.A.M.A. 162 (10) : 1429 (1956)
- 5 Lewison E.F. Lancet 2 : 104 (1896)
- 6 Trimble F.H. Verh. d. Dtsch. Ges.f. Chir.18:28 (1889)
- 7 Beaton G.T. Strahlentherapie 95 : 605 (1954)
- 8 Schinzinger Dt.med.Wochenschr. 75 : 5 (1950)
- 9 Maurer H.J. Strahlentherapie 87 : 67 (1952)
- 10 Butenandt A. Wien. Klin. Wochenschr. 69 (17): 289(1957)
- 11 Meyer - Laack H. Strahlentherapie 87 : 59 (1952)
- 12 Schmidt-Überreiter E. Arch. Klin. Chir. 273 : 596 (1952/53)
- 13 Bauer R. Lancet 1 : 651 (1956)
- 14 Schütz W. Zentralbl. Gynäk. 76 : 1265 (1954)
- 15 Foss G.L. Arch.Klin.Chir. 273 : 600 (1952/53)
- 16 Roth F. Brit. M.J. 2 : 1380 (1954)
- 17 v. Nida S. Schweiz.med.Wochenschr. 85 : 249 (1955)
- 18 Loeser A.A. Arch.Klin.Chir. 288 : 84 (1958)
- 19 Driesen W. Zentralbl.Chir. 81(32) : 1755 (1956)
- 18 Bayer J.M. Dt.med.Wochenschr. 78 : 1525 (1953)
- 19 Breuer H. Wien. Klin. Wochenschr. 66:987 (1954)
- 20 Nocke W. Arch.Klin.Chir. 288 : 84 (1958)
- 19 Schmauss A.K. Zentralbl.Chir. 81(32) : 1755 (1956)
- 20 Bauer K.H. Dt.med.Wochenschr. 78 : 1525 (1953)
- 21 Schönbauer L. Wien. Klin. Wochenschr. 66:987 (1954)
- 22 Schmidt-Überreiter E. Arch.Klin.Chir. 288 : 84 (1958)
- 22 Kennedy B.J. Zentralbl.Chir. 81(32) : 1755 (1956)
- 23 Kelley R.M. Dt.med.Wochenschr. 78 : 1525 (1953)
- 24 Whithe G. Wien. Klin. Wochenschr. 66:987 (1954)
- 24 Nathanson I.T. Arch.Klin.Chir. 288 : 84 (1958)
- 23 Beaton G.T. Zentralbl.Chir. 81(32) : 1755 (1956)
- 24 Loeser A.A. Dt.med.Wochenschr. 78 : 1525 (1953)
- 25 Lövei E. Wien. Klin. Wochenschr. 66:987 (1954)
- 25 Balacs F. Arch.Klin.Chir. 288 : 84 (1958)
- 26 v. Nida S. Zentralbl.Chir. 81(32) : 1755 (1956)
- 27 Evers W. Dt.med.Wochenschr. 78 : 1525 (1953)

8	v.Nida S.	Arch.Klin.Chir. 281 : 351 (1955)
9	Laszlo D.	J.A.M.A. 148 : 1502 (1952)
0	Fischer F.B. und Hastrup	Acta Endocrinolog. 16 : 141 (1954)
1	Schmauss A.K.	Ztschr. Ärztl.Fortbildung 44:241 (1950)
2	Ricklin P.	Schweiz.med.Wochenschr. 80:902 (1950)
3	Antoine T.	Wien.med.Wochenschr. 63:807 (1951)
4	Kennedy B.J. Nathanson J.T.	J.A.M.A. 152 : 1135 (1953)
5	Schmidt-Überreiter E.	Ärztl.Wochenschr. 8: 1017 (1953)
6	Schmidt-Überreiter E.	Wien. Klin.Wochenschr. 69 (17): 289 (1957)
7	Segaloff A.	Cancer 10 (4) : 808 (1957)
8	Bayer J.M. Nocke W. Breuer H.	Klin.Wochenschr. 35 (13):682 (1957)
9	Gordon D.	Cancer 5 : 275 (1952)
0	Übelhör R.	Wien. Klin. Wochenschr. 65 : 807 (195)
1	Staubitz W.J. Oberkircher O.J. Lent M.H.	J.Urol. 72 : 939 (1954)
2	Carrol G. Brennan R.V.	J.A.M.A. 157 : 581 (1955)
3	Haschek H. Schimatzeck A.	Krebsarzt 10:28 (1955)
4	Kraus H.	Zschr. Urol. 49(7):403 (1956)
5	Fuchs H.K.	Ärztl. Wochenschr. 8 : 333 (1953)
6	Schulze W.	Medizinische pp 654 (1955)
7	Gutierrez R.	Am. J. Surg. 73 (73) (1949)
8	Nesbit R.M. Baum W.C.	J.A.M.A. 143 : 1317 (1950)
9	Holder E.	Arch. Klin. Chir. 275 : 178 (1953)
0	Hagemann E.	Zschr. Urol. 45 : 144 (1952)
1	Bornmann G. Loeser A.A.	Dt. med. Wochenschr. 78 : 970 (1953)
2	Percherstorfer M. Ullrich G.	Krebsarzt 12 (1) :8 (1957)
3	Pfeiffer H.	Wien.med.Wochenschr. 105 : 480 (1955)
4	Bibus. B.	Wien.med.Wochenschr. 104:187 (1954)
5	Wildbolz E.	Dt. med. Wochenschr. 73:305 (1948)
6	Simons B. Randerath E.	Chirurg 21: 129 (1950)

- 57 Goebel H. *Ärzt. Wochenschr.* 6 : 561 (1951)
- 58 Heusch R. *Zeitschr. Urol* 45 : 617 (1952)
- 59 May F. *Med.Monatsschrift* 4 : 182 (1950)
- 60 Lindner L.
Percherstorfer M. *Zeitschr. Urol.* 49 : 175 (1956)
- 61 Lacassagne A. *Strahlentherapie* 83 : 589 (1950)
- 62 Liebeskind R. *Zentralblatt Chir.* 80 : 586 (1955)
- 63 Dao T.L.
Huggins G. *J.A.M.A.* 165 (14) : 1793 (1957)
- 64 Schönbauer L. *Wien. Klin. Wochenschr.* 69 (9): 147 (1957)
- 65 Luft R.
Olivecrona H. *J.Neurosurg.* 10 : 301 (1953)
- 66 Kennedy B.J.
Peyton W.T.
French L.A. *Bull. Univ. Minnesota Hospitals*
26 : 528 (1955)
- 67 Bernstein D.E.
Biskind L.B. *Am. J. Surg.* 92 (2) : 174 (1956)
- 68 Saegesser M. *Arch. Klin. Chir.* 279 : 135 (1954)
- 69 Selinger H. *Zeitschr. Ges. Inn. Med.* 11 (9) : 442
(1956)
- 70 Valk W.L.
Owens R.H. *J. Urol.* 71 : 219 (1954)
- 71 Drescher H. *Strahlentherapie* 89 : 52 (1952)
- 72 Weghaupt K.
Ficha E. *Wien. med. Wochenschr.* 104 : 734 (1954)
- 73 Burger H.
Drescher H. *Dt. med. Wochenschr.* 75 : 835 (1950)
- 74 Eliel L.P. *Proc 2nd.Clin.ACTH Conference Volume II.*
Therapeutics, the Blakiston Company,
New-York -Philadelphia-Toronto p.230(1951)
- 75 Alpert L.K.
Zimmermann H.J.
Scherr E.H. *Proc 2nd.Clin. ACTH Conference Volume II*
Therapeutics, the Blakiston Company,
New-York -Philadelphia- Toronto p235(1951)
- 76 Taylor S.G.
Baskett L.
Ayer J.P. *J.Labor a.Clin Med.* 36 :997 (1950)
- 77 Maguire F.A.
Macelhone M. *Med.J. Australia* 38(II) : 769 (1951)
- 78 Spies T.D.
Stone R.E.
Dreizen S.
Morton B.F. *South med. J.*(1949) 42 : 991 ref. *Excerpt*
med.Sect. III (Endocrinol.) 4:364 (1950)
ref. "Das Hormon " I (1955) Seite 3
- 79 Barnard R.D.
Kessler L.H. *Lancet* 264 : 1155 (1953)

- 80 Raab A.P. N.Y. State J.Med.1953 /11 ref. Ars Medici 43 ;
Gerber A. 701 (1953) ref. "Das Hormon" I (1955) p.3
- 81 Birke G.
Franksson C.
Lio,Platin Acta Endocrinol. 15 Suppl. 17 : 1 (1954)
- 82 West C.D.
Hollander V.P.
Whitemore W.F. c.s. Cancer & : 1009 (1952)

Lebenslauf

Am 10.9.1936 wurde ich als Tochter des Dr. med. Friedrich Hofmann und seiner Ehefrau Hildegard in Nürnberg geboren.

1942 - 1946 Volksschule Treuchtlingen

1946 - 1950 Realgymnasium Weißenburg in Bayern

1950 - 1953 Realgymnasium Schondorf am Ammersee

1953 - 1954 Mädchenrealgymnasium Reichersbeuern, dort im Juli 1954 Reifeprüfung.

Winter-Semester 1954 Immatrikulation an der Universität München, Medizinische Fakultät. Nach fünf Semestern, im Winter-Semester 1957 hier ärztliche Vorprüfung. Erstes klinisches Semester, Sommer 1957 an der Universität München. Winter-Semester 1957/58 und Sommer-Semester 1958 Universität Wien. Die restlichen drei klinischen Semester, Winter-Semester 1958/59 mit Winter-Semester 1959/60 wieder Universität München. Hier am 3.6.1960 ärztliche Prüfung, und am 26.7.1960 Promotion.

